

Mark F. BEAR
Barry W. CONNORS
Michael A. PARADISO

NEUROCIÊNCIAS

DESVENDANDO O SISTEMA NERVOSO

4ª Edição



Tradução:

Carla Dalmaz (Caps. 1, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, Glossário, Índice).

Professora titular do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Carlos Alberto Saraiva Gonçalves (Cap. 5)

Professor titular do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na UFRGS. Doutor em Bioquímica pela UFRGS.

Carmem Gottfried (Caps. 6 e 8)

Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFRGS. Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFRGS. Pós-doutorado em Desenvolvimento e Migração Neuronal, no Institut du Fer à Moulin, INSERM, Sorbonne, Paris, França.

Denise Maria Zancan (Caps. 2, 7, 7 Apêndice, 11, 12)

Professora associada do Departamento de Fisiologia e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutora em Fisiologia pela UFRGS.

Jorge Alberto Quillfeldt (Caps. 9, 10, 23, 24, 25)

Professor titular do Departamento de Biofísica e Orientador do Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutor em Fisiologia pela UFRGS.

Maria Elisa Calcagnotto (Cap. 4, Iniciais)

Professora adjunta do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Médica Neurologista (PUC-RS). Doutora em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Pós-doutora em Neurofisiologia Básica (eletrofisiologia) pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI), Canadá, pela University of California em San Francisco (UCSF), USA, pela UNIFESP e pelo Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilha, Espanha e pelo Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Renata Menezes Rosat (Caps. 13, 14, 20)

Professora adjunta do Departamento de Fisiologia – ICBS/ UFRGS. Médica do FFFCMPA. Mestre em Ciências Biológicas/Fisiologia pela UFRGS. Doutora em Medicina – Clínica Médica pela UFRGS.

Tadeu Mello e Souza (Cap. 3)

Professor associado do Departamento de Bioquímica e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutor em Bioquímica pela UFRGS.



B368n Bear, Mark F.

Neurociências : desvendando o sistema nervoso [recurso eletrônico] / Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso ; tradução: [Carla Dalmaz ... et al.] ; [revisão técnica: Carla Dalmaz, Jorge Alberto Quillfeldt, Maria Elisa Calcagnotto].
– 4. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Editado como livro impresso em 2017.

ISBN 978-85-8271-433-1

1. Neurociências. 2. Sistema nervoso. I. Título.

CDU 611.8

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

Mark F. BEAR, Ph.D.

Picower Professor of Neuroscience
The Picower Institute for Learning and Memory
Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts, E.U.A.

Barry W. CONNORS, Ph.D.

L. Herbert Ballou University Professor
Professor of Neuroscience and Chair
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island, E.U.A.

Michael A. PARADISO, Ph.D.

Sidney A. Fox and Dorothea Doctors Fox
Professor of Ophthalmology and Visual Science
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island, E.U.A.

NEUROCIÊNCIAS

DESVENDANDO O SISTEMA NERVOSO

4ª Edição

Revisão técnica desta edição:

Carla Dalmaz

(Caps. 2, 5, 6, 7, 7A, 8, 20, 23, 25, Glossário e Iniciais)

Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFPR.

Jorge Alberto Quillfeldt

(Caps. 1, 4, 15, 18, 21, 24)

Professor titular do Departamento de Biofísica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutor em Fisiologia pela UFRGS.

Maria Elisa Calcagnotto

(Caps. 3, 9 a 14, 16, 17, 19 e 22)

Professora adjunta do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Médica Neurologista. Doutora em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Pós-doutora em Neurofisiologia Básica (eletrofisiologia) pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI), Canadá, pela University of California em San Francisco (UCSF), USA, pela UNIFESP e pelo Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilha, Espanha e pelo Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Versão impressa
desta obra: 2017



2017

Obra originalmente publicada sob o título *Neuroscience: exploring the brain*, 4th edition
ISBN 9781451109542

Copyright(c)2015 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Simone de Fraga*

Arte sobre capa original: *Márcio Monticelli*

Preparação de originais: *Marquieli de Oliveira*

Leitura final: *Marquieli de Oliveira*

Editoração: *Estúdio Castellani*

Nota

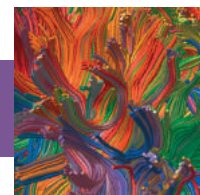
Assim como a medicina, as neurociências estão em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, onde também se insere o uso de medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 São Paulo SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.



AUTORES DE A ROTA DA DESCOBERTA

Antonio Damasio, Ph.D.

University of Southern California
Los Angeles, California
Conceitos e Nomes na Ciência Diária

Chris Miller, Ph.D.

Brandeis University
Howard Hughes Medical Institute
Waltham, Massachusetts
Tateando no Escuro Dentro de Canais Iônicos

Christof Koch, Ph.D.

Allen Institute for Brain Science
Seattle, Washington
Rastreamento das Pegadas Neurais da Consciência

David Williams, Ph.D.

University of Rochester
Rochester, New York
Vendo Através de Mosaico de Fotorreceptores

Donata Oertel, Ph.D.

University of Wisconsin School of Medicine
and Public Health
Madison, Wisconsin
Capturando o Ritmo

**Edvard Moser, Ph.D., e
May-Britt Moser, Ph.D.**

Kavli Institute for Neural Systems
University of Science and Technology
Trondheim, Norway
Como o Encéfalo Cria Mapas

Eric Kandel, M.D.

Columbia University
Howard Hughes Medical Institute
New York, New York
*O Que Me Atraiu para o Estudo do Aprendizado
e da Memória na Aplysia?*

Floyd Bloom, M.D.

Scripps Research Institute
La Jolla, California
Explorando Neurônios Noradrenérgicos Centrais

Geoffrey Gold, Ph.D.

Monell Chemical Senses Center
Philadelphia, Pennsylvania
Canais de Visão e Olfato

Georg Nagel, Ph.D.

University of Würzburg
Würzburg, Germany
A Descoberta das Canais Rodopsinas

Helen Mayberg, M.D.

Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Ajustando os Circuitos da Depressão

James T. McIlwain, M.D.

Brown University
Providence, Rhode Island
Codificação Distribuída no Colículo Superior

Julie Kauer, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island
Aprendendo a Ter Fissura

Kristen M. Harris, Ph.D.

University of Texas
Austin, Texas
Pelo Amor dos Espinhos Dendríticos

Leon N. Cooper, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island
Memórias da Memória

Mario Capecchi, Ph.D.

University of Utah
Howard Hughes Medical Institute
Salt Lake City, Utah
Inserção de DNA Exógeno no Camundongo

Nancy Kanwisher, Ph.D.

Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts
Encontrando Faces no Encéfalo

Nina Dronkers, Ph.D.

University of California
Davis, California
Descobrendo Áreas de Linguagem no Cérebro

Pasko Rakic, M.D., Ph.D.

Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Fazendo um Mapa da Mente

Sebastian Seung, Ph.D.

Princeton University
Princeton, New Jersey
Conectando-se com o Conectoma

Solomon H. Snyder, M.D.

The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Encontrando Receptores Opiáceos

Stephanie R. Jones, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island
O Enigma dos Ritmos Cerebrais

Thomas Insel, M.D., Director

United States National Institute of Mental Health
Rockville, Maryland
Vínculos com Arganazes

Thomas Woolsey, M.D.

Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri
Barris Corticais

Timothy C. Cope, Ph.D.

Wright State University
Dayton, Ohio
*A Regeneração do Nervo Não Assegura
a Recuperação Total*

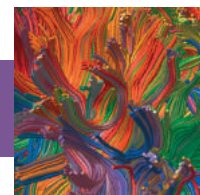
DEDICATÓRIA

*Anne, David e Daniel
Ashley, Justin e Kendall*

Brian e Jeffrey

Wendy, Bear e Boo

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



AGRADECIMENTOS

Em 1993, quando começamos a escrever a 1ª edição deste livro, tivemos a sorte de trabalhar com a colaboração de um grupo extremamente dedicado e talentoso de pessoas – Betsy Dileria, Caitlin e Rob Duckwall e Suzanne Meagher – que ajudaram a realizar esta obra. Betsy continuou como nossa editora de desenvolvimento nas três primeiras edições. Atribuímos grande parte do nosso sucesso ao seu esforço extraordinário para melhorar a clareza e a coerência da escrita e do aspecto visual do livro. A merecida aposentadoria de Betsy causou-nos uma evidente consternação, porém a sorte nos sorriu de novo com o recrutamento de Tom Lochhaas para esta nova edição. Tom, ele próprio um autor talentoso, compartilha a atenção de Betsy aos detalhes e nos desafiou a não considerar a batalha ganha. Estamos orgulhosos da 4ª edição e muito gratos a Tom pelo alto padrão de excelência. Seríamos negligentes se não agradecêssemos a ele também pelo seu bom humor e paciência, apesar de uma agenda desafiadora e autores ocasionalmente distraídos.

Vale ressaltar que, apesar da passagem do tempo – 21 *anos* –, fomos capazes de continuar trabalhando com Caitlin, Rob e Suzanne nesta edição. O Dragonfly Media Group de Caitlin e Rob produziu a arte, com a ajuda e coordenação de Jennifer Clements, e os resultados falam por si. Os artistas captaram nossos conceitos, por vezes confusos, e os transformaram em uma bela realidade. A qualidade da arte sempre foi uma prioridade para os autores, e estamos muito satisfeitos que eles novamente nos entregaram um programa de arte que garante que continuaremos a desfrutar a distinção de ter produzido o livro de neurociências mais ricamente ilustrado no mundo. Finalmente, estamos em dívida eterna com Suzanne, que nos ajudou em cada passo. Sem a sua incrível ajuda, lealdade e dedicação a este projeto, o livro nunca teria sido concluído. Essa afirmação é tão verdadeira hoje como era em 1993. Suzanne, você é – ainda – a melhor!

Para a edição atual, temos o prazer de reconhecer o trabalho de um novo membro da equipe, Linda Francis. Linda é gerente de projeto editorial da Lippincott Williams & Wilkins, tendo trabalhado de perto conosco do começo ao fim, ajudando-nos a cumprir um cronograma exigente. Sua eficiência, flexibilidade e bom humor são muito apreciados. Linda, tem sido um prazer trabalhar com você.

Na indústria editorial, os editores parecem ir e vir com uma frequência alarmante. No entanto, uma editora líder da Lippincott Williams & Wilkins permaneceu e continuou a ser uma defensora inabalável do nosso projeto: Emily Lupash. Somos gratos a você, Emily, e a todo o pessoal sob sua direção por sua paciência e determinação para obter a publicação desta edição.

Mais uma vez, gostaríamos de reconhecer os elaboradores e atuais administradores do currículo da graduação em neurociências na Brown University. Agradecemos a Mitchell Glickstein, Ford Ebner, James McIlwain, Leon Cooper, James Anderson, Leslie Smith, John Donoghue, Bob Patrick e John Stein por tudo o que fizeram para tornar grande a graduação em neurociências na Brown University. Da mesma forma, agradecemos a Sebastian Seung e Monica Linden por suas contribuições inovadoras para a introdução às neurociências do Massachusetts Institute of Technology (MIT). Monica, que agora está no corpo docente do Departamento de Neurociências da Brown University, também fez inúmeras sugestões para melhorias na 4ª edição deste livro, pelas quais estamos especialmente agradecidos.

Agradecemos o apoio de pesquisa fornecido a nós ao longo dos anos pelos Institutos Nacionais de Saúde (National Institutes of Health), Fundação Whitehall,

Fundação Alfred P. Sloan, Fundação Klingenstein, Fundação Charles A. Dana, Fundação Nacional para as Ciências (National Science Foundation), Fundação Keck, Programa de Ciências das Fronteiras Humanas (Human Frontiers Science Program), Escritório de Pesquisas Navais (Office of Naval Research), DARPA, Fundação Simons, Fundação JPB, Instituto Picower para o Aprendizado e a Memória (Picower Institute for Learning and Memory), Instituto Brown para as Ciências do Encéfalo (Brown Institute for Brain Science) e Instituto Médico Howard Hughes (Howard Hughes Medical Institute).

Agradecemos aos nossos colaboradores do Departamento de Neurociências da Brown University e do Departamento de Ciências Cognitivas e do Encéfalo do MIT por seu constante apoio e conselhos úteis neste projeto. Agradecemos aos colaboradores anônimos, mas muito úteis de outras instituições, que nos forneceram comentários sobre as edições anteriores. Agradecemos os cientistas que nos forneceram figuras ilustrando seus resultados de investigação e, em particular, a Satrajit Ghosh e John Gabrieli, do MIT, por fornecerem a imagem impressionante que aparece na capa da nova edição (para saber mais sobre a imagem, ver p. xxi). Além disso, muitos estudantes e colaboradores nos ajudaram a melhorar a nova edição, informando-nos sobre pesquisas recentes, apontando erros em edições anteriores e sugerindo melhores formas para descrever ou ilustrar conceitos. Agradecimentos especiais a Peter Kind, da University of Edimburgo, e a Weifeng Xu, do MIT.

Estamos muito gratos aos nossos muitos colaboradores que contribuíram para as histórias nos quadros “A Rota da Descoberta”. Vocês nos inspiram!

Agradecemos aos nossos entes queridos, não só por estarem ao nosso lado nos incontáveis fins de semana e noites que foram gastos para a preparação deste livro, mas também por seu encorajamento e sugestões para o melhorar.

Por fim, gostaríamos de agradecer aos milhares de estudantes que tivemos o privilégio de ensinar neurociências nos últimos 35 anos.

Os organizadores

PREFÁCIO



AS ORIGENS DAS NEUROCIÊNCIAS: DESVENDANDO O SISTEMA NERVOSO

Por mais de 30 anos, temos oferecido um curso chamado Neurociências 1: Uma Introdução ao Sistema Nervoso. O curso “Neuro 1” tem sido notavelmente bem-sucedido. Na Brown University, onde esse curso se originou, aproximadamente um em cada quatro alunos de graduação o realiza – para alguns deles, esse é o começo de uma carreira em neurociências; para outros, é o único curso de ciências que participam na faculdade.

O sucesso dessa iniciativa reflete o fascínio e a curiosidade que todos temos acerca de como percebemos, nos movemos, sentimos e pensamos. No entanto, o sucesso do nosso curso também deriva da forma como é ensinado e o que é enfatizado. Em primeiro lugar, não há pré-requisitos, de modo que os elementos de biologia, química e física necessários para a compreensão das neurociências são cobertos à medida que o curso avança. Essa abordagem assegura que os alunos não fiquem para trás. Em segundo lugar, o uso liberal de metáforas de senso comum, exemplos do mundo real, humor e dicas lembra aos estudantes que a ciência é interessante, acessível, emocionante e divertida. Em terceiro lugar, o curso não pretende abranger toda a neurobiologia. Em vez disso, enfocamos no cérebro de mamíferos e, sempre que possível, no cérebro humano. Nesse sentido, o curso assemelha-se ao que é ensinado para a maioria dos estudantes de medicina na fase inicial. Cursos semelhantes agora são oferecidos em muitas faculdades e universidades por departamentos de psicologia, biologia e neurociências.

A 1ª edição desta obra foi escrita para ser um livro-texto adequado para o curso Neuro 1, incorporando o conteúdo e a filosofia que fizeram desse curso um sucesso. Com base no *feedback* dos nossos estudantes e colegas de outras universidades, ampliamos a 2ª edição para incluir mais tópicos em neurociência comportamental e alguns novos recursos para ajudar os estudantes a compreenderem a estrutura do cérebro. Na 3ª edição, encurtamos capítulos, quando possível, enfatizando mais princípios e menos detalhes, o que fez o livro ainda mais atraente e de fácil compreensão, e melhoramos a disposição e a clareza das ilustrações. Acreditamos ter acertado, pois o livro agora está classificado como um dos mais populares livros de introdução às neurociências do mundo. Foi particularmente gratificante ver o nosso livro utilizado como um catalisador para a criação de novos cursos de introdução às neurociências.

NOVIDADES DESTA EDIÇÃO

A elucidação do genoma humano trouxe a promessa de “mudar tudo o que sabemos” sobre o nosso cérebro, motivo pelo qual as neurociências avançaram muito desde a publicação da 3ª edição. Temos, agora, uma visão sobre como os neurônios diferem em nível molecular, e esse conhecimento tem sido aproveitado para desenvolver tecnologias revolucionárias que permitam estabelecer as conexões entre os neurônios e investigar as suas funções. A base genética para diversas doenças neurológicas e psiquiátricas tem sido descoberta. Os métodos de engenharia genética tornaram possível criar modelos animais para examinar como genes e circuitos geneticamente definidos

contribuem para o funcionamento do encéfalo. Células da pele derivadas de pacientes foram transformadas em células-tronco, e estas foram transformadas em neurônios que revelam como as funções celulares são alteradas em doenças e como o encéfalo pode ser reparado. Novos métodos computacionais de imagem nos permitem alcançar o sonho de criar um “esquema de conexões” para todo o encéfalo. A meta para a 4ª edição era fazer esses e outros novos desenvolvimentos emocionantes se tornarem acessíveis ao estudante novato em neurociências.

Nós, autores, somos neurocientistas em atividade e queremos que os nossos leitores compreendam o fascínio da pesquisa do encéfalo. Uma característica única deste livro são os quadros de *A Rota da Descoberta*, no qual neurocientistas famosos contam histórias sobre a sua própria investigação. Estas pesquisas servem a vários propósitos: para dar o sabor da emoção da descoberta; para mostrar a importância do trabalho duro e da paciência, bem como da intuição e de achados ao acaso; para revelar o lado humano da ciência; e para entreter e divertir. Continuamos esta tradição na 4ª edição, com contribuições de 26 cientistas conceituados. Incluídos neste grupo ilustre temos os laureados com o Prêmio Nobel: Mario Capecchi, Eric Kandel, Leon Cooper, May-Britt Moser e Edvard Moser.

VISÃO GERAL SOBRE A OBRA

Neurociências: desvendando o sistema nervoso examina a organização e o funcionamento do sistema nervoso humano. Apresentamos o assunto das fronteiras das neurociências de modo igualmente acessível a estudantes de ciências e de outros campos. O nível do conteúdo é comparável a um texto introdutório de biologia geral na universidade.

O livro é dividido em quatro partes: Parte I, Fundamentos; Parte II, Sistemas Sensorial e Motor; Parte III, O Encéfalo e o Comportamento; e Parte IV, O Encéfalo em Mudança. Começamos a Parte I introduzindo o campo moderno das neurociências e rastreamos alguns dos seus antecedentes históricos. Estudamos, então, com maior detalhe, a estrutura e a função dos neurônios individuais, como eles se comunicam quimicamente e como esses blocos constituintes são organizados para formar um sistema nervoso. Na Parte II, entramos no encéfalo para examinar a estrutura e a função dos sistemas que servem aos sentidos e comandam os movimentos voluntários. Na Parte III, exploramos a neurobiologia do comportamento humano, incluindo a motivação, o sexo, a emoção, o sono, a linguagem, a atenção e a doença mental. Finalmente, na Parte IV, observamos como o ambiente modifica o encéfalo, tanto durante o desenvolvimento quanto no aprendizado e na memória na vida adulta.

O sistema nervoso humano é examinado em diferentes escalas, desde as moléculas que determinam as propriedades funcionais de neurônios até os grandes sistemas no encéfalo que são a base da cognição e do comportamento. Muitas doenças do sistema nervoso humano são apresentadas à medida que o livro progride, geralmente no contexto do sistema neural específico em discussão. De fato, muito do que sabemos sobre as funções normais de sistemas neurais foi determinado a partir do estudo de doenças que causam disfunções específicas desses sistemas. Além disso, discutimos as ações de drogas e toxinas no encéfalo, utilizando essa informação para ilustrar como os diferentes sistemas encefálicos contribuem para o comportamento e como as drogas podem alterar o funcionamento do sistema nervoso.

Organização da Parte I: Fundamentos (Capítulos 1-7)

O objetivo da Parte I é construir uma base sólida de conhecimentos gerais em neurobiologia. Os capítulos devem ser estudados sequencialmente, embora os capítulos 1 e 6 possam ser deixados de lado sem perda de continuidade.

No Capítulo 1, usamos uma abordagem histórica para rever alguns princípios básicos de funcionamento do sistema nervoso e, em seguida, voltamos para o tema de como a pesquisa em neurociências é conduzida atualmente. Confrontamos diretamente a ética da pesquisa em neurociências, particularmente aquela que envolve animais de experimentação.

No Capítulo 2, nos concentramos principalmente na biologia celular do neurônio. Essa é uma informação essencial para os estudantes inexperientes em biologia, e nós acreditamos que, mesmo aqueles com um sólido conhecimento em biologia considerarão útil esta revisão. Após um passeio pela célula e suas organelas, passamos a discutir as características estruturais que tornam únicos os neurônios e suas células de apoio, enfatizando a correlação entre estrutura e função. Também introduzimos alguns dos feitos de engenharia genética que os neurocientistas usam rotineiramente para estudar as funções dos diferentes tipos de células nervosas.

Os Capítulos 3 e 4 são dedicados à fisiologia da membrana neuronal. Estudamos as propriedades químicas, físicas e moleculares essenciais que permitem ao neurônio conduzir sinais elétricos. Discutimos os princípios por trás dos revolucionários novos métodos de optogenética. Ao longo do capítulo, fazemos um apelo à intuição dos estudantes, utilizando uma abordagem de bom senso, com uso liberal de metáforas e analogias da vida real.

Nos Capítulos 5 e 6, abordamos a comunicação interneuronal, principalmente a transmissão sináptica química. O Capítulo 5 apresenta os princípios gerais da transmissão sináptica química e o Capítulo 6 discute os neurotransmissores e os seus mecanismos de ação mais detalhadamente. Descrevemos, também, muitos dos métodos modernos para o estudo da química da transmissão sináptica. No entanto, os últimos capítulos não pressupõem uma compreensão da transmissão sináptica na profundidade do Capítulo 6, de forma que esse capítulo pode ser deixado de lado a critério do professor. A maior parte dos conteúdos envolvendo psicofarmacologia é abordada no Capítulo 15, após a organização geral do encéfalo e de seus sistemas sensoriais e motores terem sido apresentados. Em nossa experiência, os estudantes desejam saber *onde*, além de *como*, as drogas atuam no sistema nervoso e no comportamento.

O Capítulo 7 abrange a anatomia geral do sistema nervoso. Aqui, nos concentramos no plano de organização comum do sistema nervoso dos mamíferos, traçando o desenvolvimento embrionário do encéfalo. (Os aspectos celulares do desenvolvimento são abordados no Capítulo 23.) Mostramos que as especializações do encéfalo humano são simples variações sobre o plano básico que se aplica a todos os mamíferos. Introduzimos o córtex cerebral e o novo campo de conectomas.

O apêndice do Capítulo 7, Guia Ilustrado de Neuroanatomia Humana, considera a superfície e as seções anatômicas do encéfalo, da medula espinhal, dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, dos nervos cranianos e do sistema circulatório que supre essas regiões. Uma autoavaliação ajudará os estudantes a dominarem a terminologia. Recomendamos que os estudantes se familiarizem com a anatomia no Guia Ilustrado antes de passarem para a Parte II. A cobertura de anatomia é seletiva, enfatizando a relação de estruturas que serão abordadas nos próximos capítulos. Acreditamos que os estudantes gostam muito de aprender anatomia.

Organização da Parte II: Sistemas Sensorial e Motor (Capítulos 8-14)

A Parte II compreende os sistemas do encéfalo que controlam a sensação consciente e o movimento voluntário. Em geral, esses capítulos não exigem um estudo sequencial, com exceção dos Capítulos 9 e 10, sobre a visão, e os Capítulos 13 e 14, sobre o controle de movimento.

Escolhemos começar a Parte II com uma discussão sobre os sentidos químicos – olfato e gustação – no Capítulo 8. Esses são sistemas interessantes para ilustrar os princípios e problemas gerais na codificação da informação sensorial, e os mecanismos de transdução têm bons paralelos com outros sistemas.

Os Capítulos 9 e 10 abordam o sistema visual, um tema essencial para todos os cursos de introdução às neurociências. Detalhes sobre a organização do sistema visual são apresentados, ilustrando não só a profundidade do conhecimento atual, mas também os princípios que podem ser aplicados a vários sistemas sensoriais.

O Capítulo 11 explora o sistema auditivo, e o Capítulo 12 introduz o sistema somatossensorial. A audição e a sensação somática são partes tão importantes da vida cotidiana que é difícil imaginar uma introdução às neurociências sem as discutir. O sentido de equilíbrio vestibular é abordado em uma seção separada do Capítulo 11. Essa organização oferece ao professor a possibilidade de deixar de lado o sistema vestibular, a seu critério.

Nos Capítulos 13 e 14, discutimos os sistemas motores do encéfalo. Considerando a extensão do encéfalo que é dedicada ao controle do movimento, essa abordagem mais extensa é claramente justificada. No entanto, estamos conscientes de que as complexidades dos sistemas motores podem ser “assustadoras” tanto para os estudantes como para os professores. Procuramos manter um enfoque preciso em nossa discussão, utilizando vários exemplos para conectar o que se está estudando à experiência pessoal de cada um.

Organização da Parte III: O Encéfalo e o Comportamento (Capítulos 15-22)

A Parte III explora como os diferentes sistemas neurais contribuem para comportamentos diferentes, enfocando os sistemas em que as conexões entre o encéfalo e o comportamento podem ser mais fortemente estabelecidas. Consideramos os sistemas que controlam a função visceral e a homeostasia, comportamentos motivados simples (como comer e beber), sexo, humor, emoção, sono, consciência, linguagem e atenção. Por fim, discutimos o que acontece quando esses sistemas falham durante os transtornos mentais.

Os Capítulos 15 a 19 descrevem diversos sistemas neurais que articulam respostas amplas através de todo o encéfalo e de todo o corpo. No Capítulo 15, nos concentramos em três sistemas que se caracterizam por sua ampla influência e interessante química de neurotransmissores: o hipotálamo secretor, os sistemas nervosos simpático e parassimpático e os sistemas moduladores difusos do encéfalo. Discutimos como as manifestações comportamentais induzidas por várias drogas podem resultar de perturbações desses sistemas.

No Capítulo 16, consideramos os fatores fisiológicos que motivam comportamentos específicos, enfocando principalmente em pesquisas recentes sobre o controle de hábitos alimentares. Também discutimos o papel da dopamina na motivação e no vício e apresentamos o novo campo da “neuroeconomia”. O Capítulo 17 investiga a influência do sexo no encéfalo e a influência do encéfalo sobre o comportamento sexual. O Capítulo 18 examina os sistemas neurais que, acredita-se, sejam a base da experiência e da expressão emocionais, enfatizando especificamente medo e ansiedade, raiva e agressão.

No Capítulo 19, investigamos os sistemas que originam os ritmos do encéfalo, que vão desde os ritmos elétricos rápidos durante o sono e a vigília até os lentos ritmos circadianos que controlam hormônios, temperatura, estado de alerta e metabolismo. A seguir, exploramos aspectos do processamento do encéfalo que são altamente desenvolvidos nos seres humanos. O Capítulo 20 investiga a base neural da linguagem, e o Capítulo 21 discute as mudanças na atividade encefálica associadas a repouso, atenção e consciência. A Parte III termina com uma discussão sobre os transtornos mentais no Capítulo 22. Introduzimos os avanços da medicina molecular para desenvolver novos tratamentos para distúrbios psiquiátricos graves.

Organização da Parte IV: O Encéfalo em Mudança (Capítulos 23-25)

A Parte IV estuda as bases celular e molecular do desenvolvimento do encéfalo e do aprendizado e da memória. Esses temas representam duas das fronteiras mais emocionantes da neurociência moderna.

O Capítulo 23 examina os mecanismos utilizados durante o desenvolvimento encefálico para assegurar que as conexões corretas sejam estabelecidas entre os neurônios. Os aspectos celulares do desenvolvimento são discutidos aqui, e não na Parte I, por diversas razões. Em primeiro lugar, neste ponto do livro, os estudantes já estão aptos a entender plenamente como a função encefálica depende da precisa conexão entre os neurônios. Como usamos o sistema visual como um exemplo concreto, o capítulo também deve seguir uma discussão das vias visuais na Parte II. Em segundo lugar, examinamos os aspectos do desenvolvimento do sistema visual dependentes da experiência, que são regulados pelo estado comportamental, de modo que este capítulo é colocado após os primeiros capítulos da Parte III. Finalmente, uma discussão do papel do ambiente sensorial no desenvolvimento do encéfalo, no Capítulo 23, é seguida, nos próximos dois capítulos, por uma discussão acerca de como modificações dependentes da experiência do encéfalo formam a base do aprendizado e da memória. Vemos que muitos dos mecanismos são semelhantes, ilustrando a unidade intrínseca da biologia.

Os Capítulos 24 e 25 abordam o aprendizado e a memória. O Capítulo 24 enfoca a anatomia da memória, explorando como as diferentes partes do encéfalo contribuem para armazenar diferentes tipos de informação. O Capítulo 25 aborda profundamente aspectos dos mecanismos moleculares e celulares do aprendizado e da memória, com foco em mudanças nas conexões sinápticas.

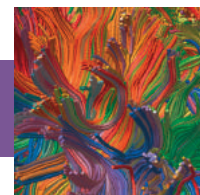
AJUDANDO OS ESTUDANTES A APRENDER

Neurociências: desvendando o sistema nervoso não é um estudo exaustivo – destina-se, isto sim, a ser um livro-texto de fácil leitura que comunique aos estudantes os princípios importantes das neurociências de forma clara e eficaz. Para ajudar os estudantes a aprenderem as neurociências, incluímos uma série de características projetadas para facilitar a compreensão:

- **Resumos e comentários introdutórios e finais em cada capítulo.** Esses elementos garantem uma visão geral da organização de cada capítulo, definem o cenário e apresentam o assunto em uma perspectiva mais ampla.
- **Quadros de Especial Interesse.** Esses quadros são projetados para ressaltar a relevância do assunto na vida quotidiana dos estudantes.
- **Quadros de Alimento para o Cérebro.** Assuntos mais avançados que podem ser opcionais em muitos cursos introdutórios são reservados para estudantes que querem se aprofundar mais nas neurociências.

- **Quadros de A Rota da Descoberta.** Estes textos, escritos por pesquisadores líderes, demonstram amplas descobertas e a combinação de trabalho duro e achados ao acaso que levaram a elas. Estes quadros tanto personalizam a exploração científica como aprofundam a compreensão do leitor sobre o assunto do capítulo e suas implicações.
- **Palavras-chave e Glossário.** As neurociências têm uma linguagem própria, e para compreendê-la é preciso aprender o vocabulário. No texto de cada capítulo, termos importantes são destacados em negrito. Para facilitar a análise, esses termos aparecem em uma lista no final de cada capítulo na ordem em que aparecem no texto, juntamente com referências de página. Os mesmos termos estão reunidos no final do livro, com suas definições, em um glossário.
- **Questões para Revisão.** No final de cada capítulo, um breve conjunto de perguntas para revisão é especificamente selecionado para estimular o raciocínio e ajudar os estudantes a integrarem o assunto.
- **Leitura Adicional.** Incluímos uma lista com vários artigos de revisão recentes no final de cada capítulo para guia de estudo além do âmbito do livro.
- **Revisões Internas de Termos Neuroanatômicos.** No Capítulo 7, em que a anatomia do sistema nervoso é discutida, a narrativa é interrompida periodicamente com breves autoavaliações que recapitulam o novo vocabulário, de modo a aumentar a compreensão. No apêndice do Capítulo 7, há uma extensa autoavaliação na forma de uma pasta de exercícios para serem preenchidos com o nome das estruturas.
- **Referências e Recursos.** No final do livro, fornecemos referências de leituras selecionadas e recursos *online* que guiarão os estudantes para a literatura de pesquisas associadas a cada capítulo. Em vez de incluir citações no corpo dos capítulos, comprometendo a facilidade da leitura, organizamos as referências e recursos por capítulo e listamos no final do livro.
- **Ilustrações Coloridas.** Acreditamos no poder das ilustrações – não aquelas que “falam mais que mil palavras”, mas aquelas que estabelecem, cada qual, um único ponto. A 1ª edição deste livro estabeleceu um novo padrão para as ilustrações em um texto de neurociências. A 4ª edição reflete melhorias na concepção pedagógica de muitas figuras de edições anteriores e inclui novas e excelentes ilustrações.

GUIA DO USUÁRIO



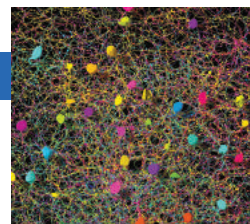
Tenha sucesso em seu curso e descubra a emoção da mudança dinâmica e rápida do campo das neurociências com esta 4ª edição de **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Este guia do usuário o ajudará a descobrir como utilizar melhor os recursos deste livro.

Visão Geral do Capítulo

Este “mapa” do conteúdo descreve o que você aprenderá em cada capítulo e pode servir como uma ferramenta valiosa de revisão.

CAPÍTULO 1

Neurociências: Passado, Presente e Futuro



INTRODUÇÃO

AS ORIGENS DAS NEUROCIÊNCIAS

A Visão do Encéfalo na Grécia Antiga
A Visão do Encéfalo durante o Império Romano
A Visão do Encéfalo da Renascença ao Século XIX
A Visão do Sistema Nervoso no Século XIX
Nervos como Fios
Localização de Funções Específicas em Diferentes Partes do Encéfalo
A Evolução do Sistema Nervoso
O Neurônio: A Unidade Funcional Básica do Encéfalo

AS NEUROCIÊNCIAS HOJE

Níveis de Análise
Neurociências Moleculares
Neurociências Celulares
Neurociências de Sistemas
Neurociências Comportamentais
Neurociências Cognitivas
Os Neurocientistas
O Processo Científico
Observação
Replicação
Interpretação
Verificação
O Uso de Animais na Pesquisa em Neurociências
Os Animais
Bem-estar dos Animais
Direitos dos Animais
O Custo da Ignorância: Distúrbios do Sistema Nervoso

CONSIDERAÇÕES FINAIS



QUADRO 2.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Expressando-se na Era Pós-Genômica

O sequenciamento do genoma humano foi uma realização verdadeiramente monumental, completada em 2003. O Projeto Genoma Humano identificou todos os aproximadamente 25 mil genes do DNA humano. Vivemos agora na chamada “era pós-genômica”, na qual informações acerca dos genes expressos em nossos tecidos podem ser utilizadas para diagnosticar ou tratar doenças. Os neurocientistas estão usando essas informações para encerrar questões de longa data acerca das bases biológicas dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, assim como para explorar com maior profundidade as origens da individualidade. A lógica adotada é a seguinte: o encéfalo é o produto dos genes expressos nele mesmo. Diferenças na expressão gênica entre um encéfalo normal e um encéfalo com capacidades incomuns, podem ser usadas para identificar as bases moleculares dos sintomas ou traços observados.

O nível de expressão gênica é comumente definido pelo número de transcritos de RNA mensageiro sintetizados em diferentes células e tecidos para dirigir a síntese de proteínas específicas. Assim, a análise da expressão gênica requer um método que compare a relativa abundância de vários RNAm nos encéfalos de dois grupos de seres humanos ou de animais. Uma forma de realizar essa comparação é utilizar a técnica de *microarranjos de DNA*, os quais são criados por máquinas robotizadas que organizam milhares de pequenas sequências de DNA sintético em uma lâmina de microscopia. Cada ponto contém uma sequência única de DNA, que reconhecerá e aderirá a uma sequência específica de RNAm. Para comparar a expressão gênica em dois encéfalos, inicia-se coletando uma amostra de RNAm de cada encéfalo. O RNAm de um encéfalo é marcado com uma substância fluorescente verde, e o RNAm do outro encéfalo, com uma substância fluorescente vermelha. Essas amostras são, então, aplicadas aos microarranjos. Os genes com alta expressão produzirão pon-

tos fluorescentes brilhantes, e diferenças na expressão gênica relativa entre os encéfalos serão reveladas pelas diferenças nas cores da fluorescência (Figura A).

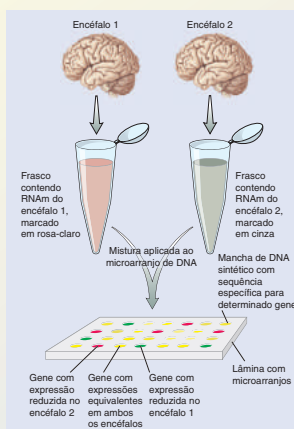


Figura A Discriminando o perfil de diferenças na expressão gênica.

Quadros de Alimento para o Cérebro

Quer ampliar a sua compreensão? Estes quadros oferecem material avançado opcional para que você possa expandir o que aprendeu.



QUADRO 16.2 DE ESPECIAL INTERESSE

A Maconha e a Larica

Uma consequência bem conhecida da intoxicação por maconha é a estimulação do apetite, um efeito conhecido pelos usuários como "larica". O ingrediente ativo da maconha é o D⁹-tetra-hidrocanabinol (THC), que altera a função neuronal pela estimulação de um receptor, chamado de receptor canabinoide 1 (CB1). Os receptores CB1 são abundantes em todo o cérebro, de modo que seria uma simplificação excessiva considerar esses receptores como servindo apenas funções relacionadas à regulação do apetite. Ainda assim, a "maconha medicinal" é frequentemente prescrita (onde isso é legal) como um meio de estimular o apetite em pacientes com doenças crônicas, como câncer e Aids. Por sua vez, um composto que inibe receptores CB1, o rimonabante, foi desenvolvido como supressor de apetite. No entanto, testes clínicos em seres humanos precisaram ser interrompidos em função de efeitos colaterais psiquiátricos. Apesar desses resultados ressaltarem o fato de que esses receptores devem ter muitos outros efeitos além da larica, ainda é interessante nos questionarmos em que parte do cérebro a estimulação dos receptores CB1 resulta na estimulação do apetite. Não é de surpreender que os receptores CB1 estejam associados a neurônios em muitas regiões do cérebro que controlam o comportamento alimentar, como o hipotálamo, e que alguns dos efeitos orexigênicos do THC estejam relacionados a alterações na atividade desses neurônios. Em 2014, contudo, os neurocientistas ficaram surpresos ao descobrir que boa parte do efeito estimulador do apetite vem

de uma intensificação do sentido do olfato, pelo menos em camundongos. Pesquisas conduzidas em colaboração entre cientistas da França e da Espanha, por acaso países que são conhecidos por apreciarem bons aromas e sabores, mostraram que a ativação de receptores CB1 no bulbo olfatório aumenta a detecção de odores e é necessária para o aumento da ingestão de alimento que é estimulado por canabinoides em camundongos em jejum.

No Capítulo 8, discutimos como aromas ativam os neurônios no bulbo olfatório, os quais, por sua vez, retransmitem a informação para o córtex olfatório. O córtex também envia projeções que retroalimentam o bulbo olfatório, estabelecendo sinapses com interneurônios inibitórios chamados de células granulares. Pela ativação dessas células granulares inibitórias, a retroalimentação do córtex diminui a atividade olfativa ascendente. Essas sinapses corticofugais utilizam glutamato como neurotransmissor. Os endocanabinoides endógenos no cérebro (anandamida e 2-aracidonilglicerol) são sintetizados em condições de jejum e inibem a liberação de glutamato atuando em receptores CB1 nos terminais dos axônios corticofugais. A redução da ativação das células granulares pelo glutamato no bulbo olfatório tem o efeito líquido de ressaltar o sentido do olfato (Figura A). Ainda não foi determinado se a larica surge de um aumento do olfato nos usuários de maconha, mas um experimento simples, como segurar fechado seu nariz enquanto está comendo, confirma que muito do valor hedônico do alimento vem do sentido do olfato.

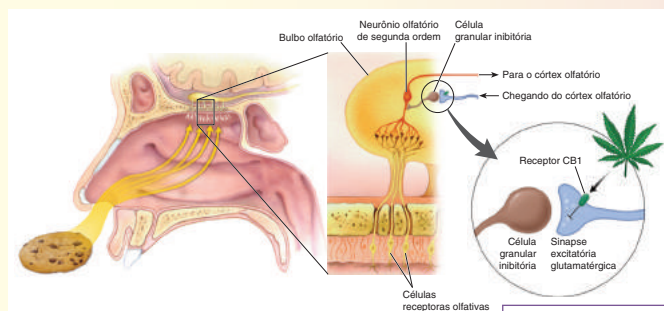


Figura A
A ativação de receptores CB1 pelo THC, o ingrediente psicoativo na maconha, resalta o olfato, suprimindo de aferências corticofugais as células granulares inibitórias no bulbo olfatório. (Fonte: adaptada de Soria-C

Quadros de Especial Interesse

Quer saber como conceitos-chave aparecem no mundo real? Estes quadros complementam o texto, mostrando algumas das aplicações práticas dos conceitos. Os tópicos incluem distúrbios do sistema nervoso, estudos de casos em seres humanos, drogas, novas tecnologias e muito mais.



QUADRO 2.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Inserção de DNA Exógeno no Camundongo

por Mario Capecchi



Como foi que eu tive, pela primeira vez, a ideia de inserir DNA exógeno ("gene targeting") em um camundongo? A partir de uma simples observação. Mike Wigler, atualmente trabalhando no Laboratório Cold Spring Harbor, nos Estados Unidos., e Richard Axel, da Universidade Columbia, tinham publicado um artigo, em 1979, mostrando que a exposição de células de mamíferos a uma mistura de DNA e fosfato de cálcio poderia causar uma absorção de DNA, ainda funcional, por algumas células, e a expressão dos genes codificados. Isso era excitante porque eles tinham demonstrado claramente que o DNA funcional exógeno poderia ser introduzido em células de mamíferos. Contudo, eu fiquei imaginando por que a eficiência disso era tão baixa. Era um problema de captação, de inserção do DNA no cromossomo ou da expressão dos genes uma vez inseridos no cromossomo hospedeiro? O que aconteceria se o DNA purificado fosse injetado diretamente no núcleo de células de mamíferos em cultura?

Para verificar essas questões, eu usei um sistema de eletroporologia de um colega para manipular uma agulha hipodérmica em miniatura e injetar DNA diretamente no núcleo de uma célula viva, monitorando tudo com micromanipuladores mecânicos e microscópio óptico (Figura A). O procedimento funcionou com eficiência surpreendente (Capecchi, 1980). Por esse método, a frequência de integração bem-sucedida era 1 em 3 células, em comparação a 1 em 1 milhão, como era primeiramente. Essa alta eficiência levou diretamente ao desenvolvimento de camundongos transgênicos por meio da injeção e integração ao acaso de DNA exógeno nos cromossomos de

ovos fertilizados, ou zigotos, de camundongos. Para obter tal eficiência na expressão de DNA exógeno na célula receptora, eu tive de acoplar pequenos fragmentos de DNA viral que, sabemos agora, contêm potenciadores ("enhancers") que são críticos para a expressão gênica eucariótica.

Todavia, o que mais me fascinou foi nossa observação de que quando muitas cópias de um gene são injetadas em um núcleo de uma célula, todas essas moléculas terminam em um arranjo ordenado de uma extremidade a outra, chamado de concatêmero (Figura B). Isso era algo espantoso e não poderia ter ocorrido como um evento ao acaso. Nós prosseguimos para provar, de maneira inequívoca, que a recombinação homóloga, o processo pelo qual os cromossomos compartilham informação genética durante a divisão celular, era responsável pela incorporação de DNA exógeno (Folger et al., 1982). Esses experimentos demonstraram que todas as células somáticas de mamíferos contêm uma maquinaria muito eficiente para permutar segmentos de DNA que tenham sequências similares de nucleotídeos. A injeção de mil cópias de uma sequência de DNA no núcleo de uma célula resultou em inserção cromossômica de um concatêmero contendo mil cópias daquela sequência, todas orientadas na mesma direção. Essa simples observação me levou a vislumbrar a possibilidade futura de mutações em qualquer gene, de qualquer maneira que escolhêssemos, em camundongos vivos por inserção gênica.

Empolgado por essa possibilidade, eu solicitei, em 1980, um pedido de fomento aos Institutos Nacionais da Saúde

Quadros de A Rota da Descoberta

Saiba mais sobre algumas das estrelas no campo das neurociências com estes quadros. Os principais pesquisadores nesta área descrevem suas descobertas e realizações e contam a história de como chegaram a elas.

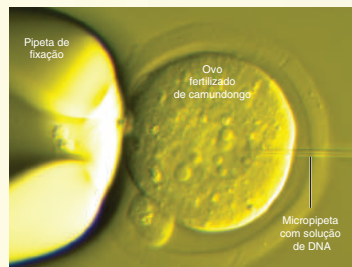


Figura A
Ovo fertilizado de camundongo recebendo uma injeção de DNA exógeno. (Imagem por cortesia de Dr. Peimin Qi, da Division of Comparative Medicine, do Massachusetts Institute of Technology.)

O Núcleo. Esse nome deriva da palavra em latim para "noz". O **núcleo** de uma célula é esférico, localizado centralmente, com diâmetro entre 5 e 10 µm. É delimitado por uma dupla membrana, chamada de *envolpe nuclear*. O *envolpe nuclear* é todo perfurado, formando poros que medem aproximadamente 0,1 µm de diâmetro.

zar cortes finos. Portanto, o estudo da morfologia das células nervosas teve de aguardar o desenvolvimento de métodos para endurecer o tecido sem alterar sua estrutura e de um instrumento que pudesse produzir seções muito finas. No início do século XIX, os cientistas descobriram como endurecer, ou "fixar", os tecidos por imersão em formaldeído e desenvolveram um aparelho especial, chamado de *micrótomo*, para obter seções muito finas.

Esses avanços técnicos conceberam o campo da **histologia**, o estudo microscópico da estrutura dos tecidos. Todavia, os cientistas que estudavam as estruturas neurais se depararam com outro obstáculo. As preparações frescas de tecido nervoso possuem um aspecto uniforme de cor creme sob o microscópio, sem diferenças de pigmentação que permitissem aos histologistas identificar cada célula. O avanço final na neuro-histologia foi a introdução de colorações que coravam seletivamente algumas, mas não todas, partes do tecido neural.

Uma dessas colorações ainda hoje utilizada foi introduzida no

do núcleo estão os **cromossomos**, que contêm o material genético, o **ácido desoxirribonucleico**. Seu DNA foi transmitido para você a partir dos seus neurônios e o mesmo, assim como é o mesmo DNA que está presente nas células do seu fígado, rim ou outros órgãos. O que distingue um neurônio de uma célula hepática são as partes específicas do DNA que estão sendo utilizadas para compor a célula. Esses segmentos do DNA são chamados de **genes**. Um cromossomo contém uma dupla-fita de DNA entrelaçada, com um comprimento de 2 nm de largura. Se o DNA de todos os 46 cromossomos humanos desenrolado e alinhado, ponta a ponta, ele poderia somar mais de 2 metros de comprimento. Se comparássemos o comprimento total do DNA ao comprimento de uma fita de letras que compõem este livro, os genes seriam análogos às palavras individualmente. Os genes medem desde 0,1 µm até vários micrômetros de comprimento.

o neurologista tipo de corante encontrados nos aglomerados de células como **coloração**



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

neurônio (p. 24)
célula glial (p. 24)

A Doutrina Neuronal

histologia (p. 25)
coloração de Nissl (p. 25)
citoarquitetura (p. 25)
coloração de Golgi (p. 26)
corpo celular (p. 26)
soma (p. 26)
pericário (p. 26)
neurito (p. 26)
axônio (p. 26)
dendrito (p. 26)
doutrina neuronal (p. 27)

O Protótipo de Neurônio

citosol (p. 29)
organela (p. 29)
citoplasma (p. 29)
núcleo (p. 29)
cromossomo (p. 29)
DNA (ácido desoxirribonucleico) (p. 29)
gene (p. 29)
expressão gênica (p. 29)
proteína (p. 29)
síntese proteica (p. 29)
RNA (ácido ribonucleico mensageiro) (p. 29)
transcrição (p. 31)
promotor (p. 31)

fator de transcrição (p. 31)
corte-junção de RNA (p. 31)
aminoácido (p. 32)
tradução (p. 32)
genoma (p. 32)
engenharia genética (p. 32)
camundongo nocaute (p. 33)
camundongo transgênico (p. 33)
camundongo modificado por substituição (p. 33)
ribossomo (p. 36)
retículo endoplasmático rugoso (RE rugoso) (p. 36)
polirribossomo (p. 36)
retículo endoplasmático liso (RE liso) (p. 36)
aparelho de Golgi (p. 36)
mitocôndria (p. 36)
ATP (trifosfato de adenosina) (p. 38)
membrana neuronal (p. 38)
citoesqueleto (p. 38)
microtúbulo (p. 38)
microfilamento (p. 39)
neurofilamento (p. 39)
cone de implantação (p. 39)
colateral axonal (p. 40)
terminação axonal (p. 42)
botão terminal (p. 42)
sinapse (p. 42)
arborização terminal (p. 42)
inervação (p. 42)

vesícula sináptica (p. 42)
fenda sináptica (p. 43)
transmissão sináptica (p. 43)
neurotransmissor (p. 43)
transporte axoplasmático (p. 43)
transporte anterógrado (p. 44)
transporte retrógrado (p. 44)
árvore dendrítica (p. 44)
receptor (p. 46)
espinho dendrítico (p. 46)
Classificando os Neurônios
neurônio unipolar (p. 46)
neurônio bipolar (p. 46)
neurônio multipolar (p. 46)
célula estrelada (p. 46)
célula piramidal (p. 46)
neurônio espinhoso (p. 46)
neurônio não espinhoso (p. 46)
neurônio sensorial primário (p. 48)
neurônio motor (p. 48)
interneurônio (p. 48)
proteína fluorescente verde (GFP) (p. 48)
Glia
astrócito (p. 49)
oligodendrócito (p. 49)
célula de Schwann (p. 49)
mielina (p. 49)
nódulo de Ranvier (p. 49)
célula ependimária (p. 52)
microglia (p. 52)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Defina a doutrina neuronal em uma única sentença. A quem se atribui essa ideia?
2. Quais são as partes do neurônio que não são mostradas pela coloração de Nissl, mas são visualizadas pela coloração de Golgi?
3. Indique três características físicas que diferenciam axônios de dendritos.
4. Das seguintes estruturas listadas, assinale quais são encontradas somente no neurônio e quais não: núcleo, mitocôndrias, RE rugoso, vesículas sinápticas, aparelho de Golgi.
5. Quais são as etapas para a síntese de uma molécula proteica associada à membrana a partir da informação do DNA nuclear?
6. A colchicina é um fármaco que causa a quebra (despolimerização) dos microtúbulos. Que efeito esse fármaco pode ter sobre o transporte anterógrado? O que aconteceria na terminação axonal?
7. Classifique as células piramidais corticais de acordo com: (1) o número de neuritos, (2) a presença ou ausência de espinhos dendríticos, (3) conexões e (4) comprimento axonal.
8. O conhecimento de genes expressos unicamente em uma categoria particular de neurônios pode ser utilizado para compreender como esses neurônios funcionam. Dê um exemplo de como você poderia utilizar a informação genética para estudar a categoria de um neurônio.
9. O que é mielina? Qual é a sua função? Quais são as células que a formam no sistema nervoso central?



LEITURAS ADICIONAIS

- De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CCJ. 2008. Role of axoplasmic transport in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Neuroscience* 31:151-173.
- Eroglu C, Barres BA. 2010. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468:223-231.
- Jones EG. 1999. Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine. *Journal of the History of Neuroscience* 8:170-178.
- Lent R, Azevedo FAC, Andrade-Moraes CH, Pinto AVO. 2012. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience* 35:1-9.
- Nelson SB, Hempel C, Sugino K. 2006. Probing the transcriptome of neuronal cell types. *Current Opinion in Neurobiology* 16:571-576.
- Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Sadava D, Hills DM, Heller HC, Berenbaum MR. 2011. *Life: The Science of Biology*, 9th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Shepherd GM, Erulkar SD. 1997. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences* 20:385-392.
- Wilt BA, Burns LD, Ho ETW, Ghosh KK, Mukamel EA, Schnitzer MJ. 2009. Advances in light microscopy for neuroscience. *Annual Review of Neuroscience* 32:435-506.

Palavras-chave

Aparecendo em **negrito** ao longo do texto, as palavras-chave também estão listadas no final de cada capítulo e definidas no glossário. Como estão destacadas, podem facilitar o estudo além de ser uma forma de dominar a terminologia à medida que você avança no curso.

Questões para Revisão

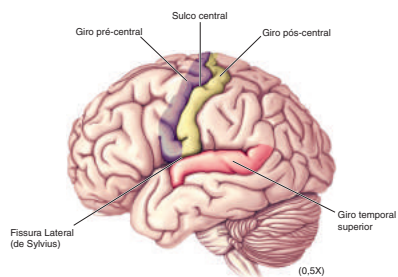
Teste a sua compreensão de cada um dos conceitos principais do capítulo com as perguntas de revisão.

Leitura Adicional

Interessado em aprender mais? Artigos recentes de revisão são identificados no final de cada capítulo para que você possa aprofundar ainda mais o conhecimento.

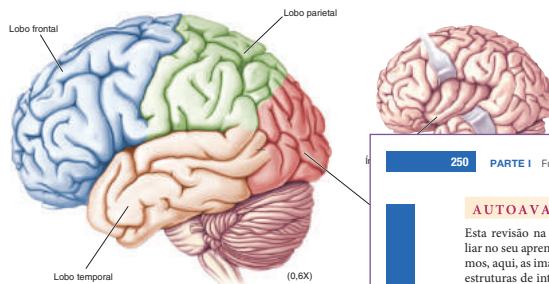
(b) Seleção de Giros, Sulcos e Fissuras. O cérebro destaca-se pela sua superfície convoluta ou enrugada. As saliências são chamadas de *giros*, ao passo que as reentrâncias são denominadas *sulcos* ou, caso sejam muito profundas, *fissuras*. O padrão preciso dos giros e dos sulcos pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo, mas muitas características são comuns a todos os cérebros humanos. Alguns marcos de referência

importantes são indicados aqui. Observe que o giro pós-central está situado imediatamente posterior ao sulco central, ao passo que o giro pré-central se situa anterior a este. Os neurônios do giro pós-central estão envolvidos com a sensação somática (tato; Capítulo 12) e os do giro pré-central controlam os movimentos voluntários (Capítulo 14). Os neurônios do giro temporal superior estão envolvidos na audição (Capítulo 11).



(c) Lobos Cerebrais e a ínsula. Por convenção, o cérebro subdivide-se em lobos, nomeados de acordo com os ossos do crânio que estão logo acima deles. O sulco central separa o lobo frontal do lobo parietal. O lobo temporal localiza-se ventralmente à fissura lateral profunda (de Sylvius). O lobo occipital localiza-se na

região mais posterior do cérebro e é limitado pelos lobos parietal e temporal. A *ínsula* (do latim para "ilha") é uma porção oculta do córtex cerebral que pode ser visualizada pelo afastamento delicado das margens da fissura lateral (detalhe). A ínsula limita e separa os lobos temporal e frontal.



Guia Ilustrado de Neuroanatomia Humana

Este apêndice do Capítulo 7 inclui uma extensa autoavaliação, ou seja, uma pasta de exercícios para serem preenchidos com o nome das estruturas, permitindo que você avalie o seu conhecimento da neuroanatomia.

Autoavaliação

Encontradas no Capítulo 7, estas breves revisões de vocabulário podem ajudar a melhorar a sua compreensão da anatomia do sistema nervoso.

AUTOAVALIAÇÃO

Pare agora por alguns minutos e certifique-se de que compreendeu o significado dos seguintes termos:

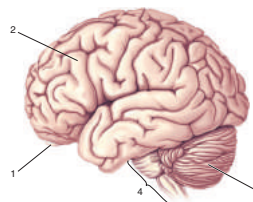
anterior	ventral	contralateral
rostral	linha média	plano mediano
posterior	medial	plano sagital
caudal	lateral	plano horizontal
dorsal	ipsilateral	plano coronal

AUTOAVALIAÇÃO

Esta revisão na forma de um livro de exercícios foi desenvolvida para auxiliar no seu aprendizado sobre a neuroanatomia que foi apresentada. Reproduzimos, aqui, as imagens do Guia; entretanto, no lugar de legendas apontando para estruturas de interesse, estão linhas indicativas numeradas (crescentes no sentido horário). Teste seus conhecimentos, preenchendo com os nomes apropriados nos espaços correspondentes. Para revisar o que você aprendeu, questione-se, ocultando os nomes com sua mão. A experiência tem mostrado que essa técnica facilita muito o aprendizado e a memorização dos termos anatômicos. O domínio do vocabulário de neuroanatomia será útil a você enquanto aprende sobre a organização funcional do encéfalo no restante do livro.

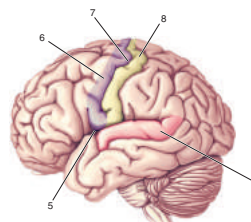
Superfície Lateral do Encéfalo

(a) Características Gerais



1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

(b) Seleção de Giros, Sulcos e Fissuras



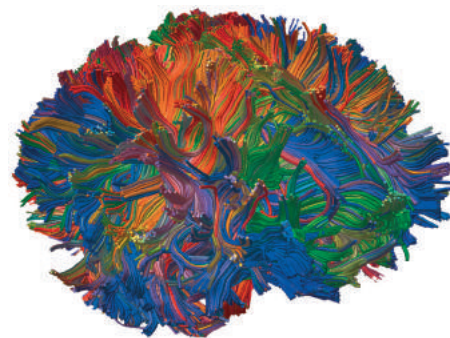
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

IMAGENS EM DESTAQUE

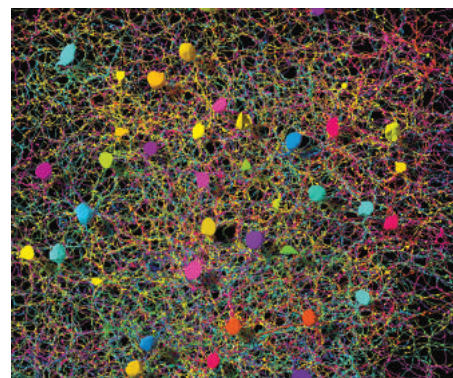


Capa: Imagem de um encéfalo humano vivo adquirida por ressonância magnética para revelar a difusão de moléculas de água.

A difusão de água no encéfalo ocorre preferencialmente ao longo dos feixes dos axônios. Axônios são os “cabos” do sistema nervoso e propagam impulsos elétricos gerados por células do encéfalo. Assim, esta imagem revela alguns dos caminhos de comunicação de longo alcance entre as diferentes partes do encéfalo. A imagem, adquirida no Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging no MIT, foi processada por um algoritmo de computador para exibir feixes de axônios que viajam juntos como macarrão pseudocolorido. As cores variam, dependendo do sentido da difusão da água. (Fonte: cortesia de Satrajit Ghosh e John Gabrieli, McGovern Institute for Brain Research and Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology.)

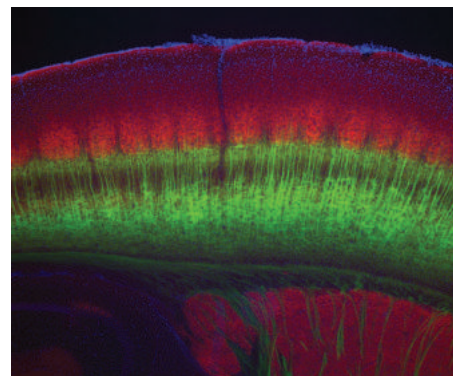


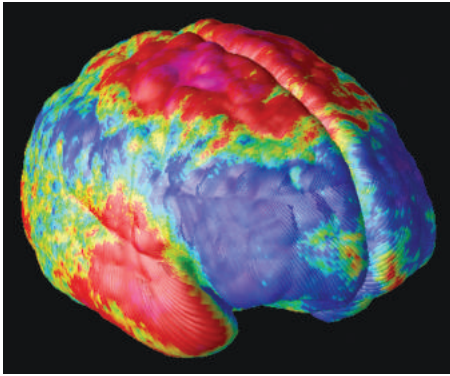
Parte I (abertura): Imagem de neurônios e seus neuritos. Imagens seriadas de um pequeno pedaço da retina foram feitas utilizando um microscópio eletrônico, com fatias finas sendo raspadas. Em seguida, um algoritmo de computador, auxiliado por milhares de pessoas em todo o mundo que jogam um jogo online, chamado de EyeWire, reconstruiu cada neurônio e suas conexões sinápticas – o “conectoma” deste volume de tecido. Nesta imagem, os neurônios são pseudocoloridos pelo computador, e os neuritos, axônios e dendritos de cada célula são apresentados na sua totalidade. (Fonte: cortesia de Sebastian Seung, Princeton University, e Kris Krug, Pop Tech.)



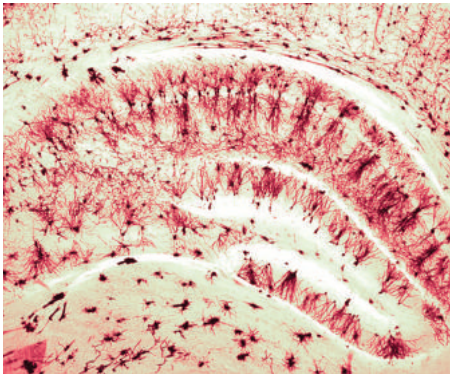
Parte II (abertura): Imagem de um córtex cerebral do camundongo.

O córtex cerebral encontra-se sob o crânio. É fundamental para a percepção sensorial consciente e o controle voluntário do movimento. A principal entrada subcortical para o córtex surge do tálamo, uma estrutura que se encontra profundamente no encéfalo. Os axônios do tálamo, corados em vermelho trazem a informação ao córtex sobre as vibrissas do focinho do animal. Estes são agrupados em “barris”, cada um representando uma única vibrissa. Os neurônios que projetam axônios de volta para o tálamo foram geneticamente modificados, expressando a proteína fluorescente verde. O azul indica os núcleos de outras células marcadas com um marcador de DNA. (Fonte: cortesia de Shane Crandall, Sandra Patrick e Barry Connors, Department of Neuroscience, Brown University.)





Parte III (abertura): Imagem da perda de massa cinzenta no córtex cerebral de adolescente com esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença mental grave caracterizada por uma perda de contato com a realidade e uma ruptura do pensamento, da percepção, do humor e do movimento. O distúrbio geralmente se torna aparente durante a adolescência ou no início da idade adulta e persiste por toda a vida. Os sintomas podem surgir, em parte, por atrofia de partes específicas do encéfalo, incluindo o córtex cerebral. Imagens de ressonância magnética de alta resolução de encéfalos de adolescentes com esquizofrenia têm sido utilizadas para rastrear a localização e a progressão da perda de tecido. Nesta imagem, as regiões de perda de massa cinzenta são codificadas por cores. A perda grave de tecido, até 5% ao ano, é indicada em vermelho e em cor-de-rosa. As regiões em azul são relativamente estáveis ao longo do tempo. (Fonte: cortesia de Arthur Toga e Paul Thompson, Keck School of Medicine, University of Southern California.)



Parte IV (abertura): Imagem de neurônios do hipocampo. O hipocampo é uma estrutura encefálica que é fundamental para a nossa capacidade de formar memórias. Uma maneira pela qual a informação é armazenada no encéfalo é por modificação de sinapses, as junções especializadas entre os axônios de um neurônio e os dendritos de outro. A plasticidade sináptica no hipocampo foi estudada para revelar a base molecular da formação da memória. Esta imagem mostra os neuritos de um subconjunto de neurônios do hipocampo utilizando um método clássico introduzido, em 1873, pelo cientista italiano Emilio Golgi. (Fonte: cortesia de Miquel Bosch e Mark Bear, Picower Institute for Learning and Memory e Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology.)



SUMÁRIO

PARTE I Fundamentos 1

- CAPÍTULO 1 Neurociências: Passado, Presente e Futuro 3
- CAPÍTULO 2 Neurônios e Glia 23
- CAPÍTULO 3 A Membrana Neuronal no Repouso 55
- CAPÍTULO 4 O Potencial de Ação 81
- CAPÍTULO 5 Transmissão Sináptica 109
- CAPÍTULO 6 Sistemas de Neurotransmissores 143
- CAPÍTULO 7 A Estrutura do Sistema Nervoso 179
- Apêndice: Um Guia Ilustrado da Neuroanatomia Humana 219*

PARTE II Sistemas Sensorial e Motor 263

- CAPÍTULO 8 Os Sentidos Químicos 265
- CAPÍTULO 9 O Olho 293
- CAPÍTULO 10 O Sistema Visual Central 331
- CAPÍTULO 11 Os Sistemas Auditivo e Vestibular 369
- CAPÍTULO 12 O Sistema Somatossensorial 415
- CAPÍTULO 13 Controle Espinhal do Movimento 453
- CAPÍTULO 14 Controle Encefálico do Movimento 483

PARTE III O Encéfalo e o Comportamento 519

- CAPÍTULO 15 O Controle Químico do Encéfalo e do Comportamento 521
- CAPÍTULO 16 Motivação 551
- CAPÍTULO 17 O Sexo e o Sistema Nervoso 579
- CAPÍTULO 18 Os Mecanismos da Emoção no Encéfalo 615
- CAPÍTULO 19 Os Ritmos do Encéfalo e o Sono 645
- CAPÍTULO 20 Linguagem 685
- CAPÍTULO 21 Cérebro em Repouso, Atenção e Consciência 719
- CAPÍTULO 22 Transtornos Mentais 751

PARTE IV O Encéfalo em Mudança 781

- CAPÍTULO 23 Conectando o Encéfalo 783
- CAPÍTULO 24 Sistemas de Memória 823
- CAPÍTULO 25 Mecanismos Moleculares do Aprendizado e da Memória 865

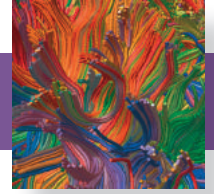
Glossário 901

Referências 925

Índice 953

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

SUMÁRIO GERAL



PARTE I Fundamentos 1

CAPÍTULO 1 Neurociências: Passado, Presente e Futuro 3

INTRODUÇÃO 4

AS ORIGENS DAS NEUROCIÊNCIAS 4

- A Visão do Encéfalo na Grécia Antiga 5
- A Visão do Encéfalo durante o Império Romano 5
- A Visão do Encéfalo da Renascença ao Século XIX 6
- A Visão do Sistema Nervoso no Século XIX 8
 - Nervos como Fios* 9
 - Localização de Funções Específicas em Diferentes Partes do Encéfalo* 10
 - A Evolução do Sistema Nervoso* 11
 - O Neurônio: A Unidade Funcional Básica do Encéfalo* 12

AS NEUROCIÊNCIAS HOJE 13

Níveis de Análise 13

- Neurociências Moleculares* 13
- Neurociências Celulares* 13
- Neurociências de Sistemas* 13
- Neurociências Comportamentais* 14
- Neurociências Cognitivas* 14

Os Neurocientistas 14

O Processo Científico 15

- Observação* 15
- Replicação* 15
- Interpretação* 16
- Verificação* 16

O Uso de Animais na Pesquisa em Neurociências 16

- Os Animais* 16
- Bem-estar dos Animais* 17
- Direitos dos Animais* 17

O Custo da Ignorância: Distúrbios do Sistema Nervoso 19

CONSIDERAÇÕES FINAIS 20

CAPÍTULO 2 Neurônios e Glia 23

INTRODUÇÃO 24

A DOCTRINA NEURONAL 24

- O Procedimento de Golgi 25
- A Contribuição de Cajal 27

O PROTÓTIPO DE NEURÔNIO 29

- O Soma 29
 - O Núcleo* 29
 - Genes Neuronais, Variação Genética e Engenharia Genética* 32
 - Retículo Endoplasmático Rugoso* 36
 - Retículo Endoplasmático Liso e Aparelho de Golgi* 36
 - A Mitocôndria* 36

A Membrana Neuronal 38

O Citoesqueleto 38

- Microtúbulos* 38
- Microfilamentos* 39
- Neurofilamentos* 39

O Axônio	39
<i>A Terminação Axonal</i>	<i>42</i>
<i>A Sinapse</i>	<i>43</i>
<i>Transporte Axoplasmático</i>	<i>43</i>
Os Dendritos	44
CLASSIFICANDO OS NEURÔNIOS	46
Classificação pela Estrutura Neuronal	46
<i>Número de Neuritos</i>	<i>46</i>
<i>Dendritos</i>	<i>46</i>
<i>Conexões</i>	<i>48</i>
<i>Comprimento do Axônio</i>	<i>48</i>
Classificação pela Expressão Gênica	48
GLIA	49
Astrócitos	49
Glia Formadora de Mielina	49
Outras Células Não Neuronais	52
CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
CAPÍTULO 3 A Membrana Neuronal no Repouso	55
INTRODUÇÃO	56
A ESCOLHA DOS COMPONENTES QUÍMICOS	57
O Citosol e o Líquido Extracelular	57
<i>Água</i>	<i>58</i>
<i>Íons</i>	<i>58</i>
A Membrana Fosfolipídica	59
Proteína	59
<i>Estrutura Proteica</i>	<i>60</i>
<i>Canais Proteicos</i>	<i>62</i>
<i>Bombas Iônicas</i>	<i>63</i>
O MOVIMENTO DE ÍONS	64
Difusão	64
Eletricidade	64
AS BASES IÔNICAS DO POTENCIAL DE REPOUSO DA MEMBRANA	66
Potenciais de Equilíbrio	67
Distribuição de Íons Através da Membrana	70
Permeabilidades Iônicas Relativas da Membrana em Repouso	72
<i>O Vasto Mundo dos Canais de Potássio</i>	<i>73</i>
<i>A Importância da Regulação da Concentração Externa de Potássio</i>	<i>75</i>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
CAPÍTULO 4 O Potencial de Ação	81
INTRODUÇÃO	82
PROPRIEDADES DO POTENCIAL DE AÇÃO	82
Os Altos e Baixos de um Potencial de Ação	82
A Geração de um Potencial de Ação	82
A Geração de Múltiplos Potenciais de Ação	84
<i>Optogenética: Controle da Atividade Neural com Luz</i>	<i>86</i>
O POTENCIAL DE AÇÃO, NA TEORIA	88
Correntes e Condutâncias da Membrana	88
O Entra e Sai de um Potencial de Ação	90
O POTENCIAL DE AÇÃO, NA PRÁTICA	90
O Canal de Sódio Dependente de Voltagem	92
<i>Estrutura do Canal de Sódio</i>	<i>92</i>
<i>Propriedades Funcionais do Canal de Sódio</i>	<i>94</i>

Os Efeitos de Toxinas sobre os Canais de Sódio 96

Os Canais de Potássio Dependentes de Voltagem 97

Montando o Quebra-Cabeça 98

A CONDUÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO 100

Fatores que Influenciam a Velocidade de Condução 101

Mielina e Condução Saltatória 103

POTENCIAIS DE AÇÃO, AXÔNIOS E DENDRITOS 104

CONSIDERAÇÕES FINAIS 107

CAPÍTULO 5 Transmissão Sináptica 109

INTRODUÇÃO 110

TIPOS DE SINAPSES 111

Sinapses Elétricas 111

Sinapses Químicas 114

Sinapses Químicas do SNC 115

A Junção Neuromuscular 119

OS PRINCÍPIOS DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA QUÍMICA 119

Neurotransmissores 119

Síntese e Armazenamento de Neurotransmissores 122

Liberação de Neurotransmissores 122

Receptores para Neurotransmissores e seus Sistemas Efetores 124

Canais Iônicos Ativados por Transmissores 124

Receptores Acoplados a Proteínas G 126

Autorreceptores 130

Reciclagem e Degradação de Neurotransmissores 130

Neurofarmacologia 130

OS PRINCÍPIOS DA INTEGRAÇÃO SINÁPTICA 132

A Integração de PEPs 132

Análise Quântica de PEPs 132

Somação de PEPs 133

A Contribuição das Propriedades Dendríticas à Integração Sináptica 133

Propriedades dos Cabos Dendríticos 134

Dendritos Excitáveis 136

Inibição 136

PIPs e Inibição por Derivação 136

A Geometria das Sinapses Excitatórias e Inibitórias

Modulação 139

CONSIDERAÇÕES FINAIS 140

CAPÍTULO 6 Sistemas de Neurotransmissores 143

INTRODUÇÃO 144

ESTUDANDO OS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES 145

Localização dos Transmissores e das Enzimas Envolvidas na Síntese de Transmissores 145

Imunocitoquímica 145

Hibridização In Situ 146

Estudando a Liberação de Transmissores 148

Estudando o Mimetismo Sináptico 148

Estudando os Receptores 149

Análise Neurofarmacológica 149

Métodos de União de Ligantes 151

Análise Molecular 153

QUÍMICA DE NEUROTRANSMISORES 153

Neurônios Colinérgicos 154

Neurônios Catecolaminérgicos 156

Neurônios Serotoninérgicos	158
Neurônios Aminoacidérgicos	159
Outros Candidatos a Neurotransmissores e Mensageiros Intercelulares	160
CANAIS ATIVADOS POR TRANSMISSORES	163
A Estrutura Básica dos Canais Ativados por Transmissores	163
Canais Ativados por Aminoácidos	164
Canais Ativados por Glutamato	166
Canais Ativados por GABA e Canais Ativados por Glicina	168
RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G E SEUS EFETORES	169
A Estrutura Básica dos Receptores Acoplados a Proteínas G	169
As Onipresentes Proteínas G	170
Sistemas Efetores Acoplados a Proteínas G	171
A Via de Atalho	172
Cascatas de Segundos Mensageiros	172
Fosforilação e Desfosforilação	174
A Função das Cascatas de Sinalização	175
DIVERGÊNCIA E CONVERGÊNCIA EM SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES	176
CONSIDERAÇÕES FINAIS	177
CAPÍTULO 7 A Estrutura do Sistema Nervoso	179
INTRODUÇÃO	180
ORGANIZAÇÃO MACROSCÓPICA DO SISTEMA NERVOSO DOS MAMÍFEROS	180
Referenciais Anatômicos	180
O Sistema Nervoso Central	183
O Cérebro	183
O Cerebelo	183
O Tronco Encefálico	183
A Medula Espinhal	183
O Sistema Nervoso Periférico	184
O SNP Somático	184
O SNP Visceral	185
Axônios Aferentes e Eferentes	185
Os Nervos Cranianos	185
As Meninges	185
O Sistema Ventricular	186
Novas Visualizações do Encéfalo	186
Imagem da Estrutura do Encéfalo Vivo	188
Imagem Funcional do Encéfalo	188
COMPREENDENDO A ESTRUTURA DO SNC AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO	192
Formação do Tubo Neural	193
As Três Vesículas Encefálicas Primárias	195
Diferenciação do Prosencéfalo	196
Diferenciação do Telencéfalo e do Diencéfalo	196
Relações entre Estrutura e Função do Telencéfalo	198
Diferenciação do Mesencéfalo	199
Relações entre Estrutura e Função do Mesencéfalo	200
Diferenciação do Rombencéfalo	200
Relações entre Estrutura e Função do Rombencéfalo	202
Diferenciação da Medula Espinhal	203
Relações entre Estrutura e Função da Medula Espinhal	204
Juntando Todas as Peças	204
Características Especiais do SNC Humano	205
UM GUIA PARA O CÓRTEX CEREBRAL	208

Tipos de Córtex Cerebral 209

Áreas do Neocórtex 210

Evolução Neocortical e Relações entre Estrutura e Função 211

CONSIDERAÇÕES FINAIS 214

APÊNDICE: UM GUIA ILUSTRADO DA NEUROANATOMIA HUMANA 219

PARTE II Sistemas Sensorial e Motor 263

CAPÍTULO 8 Os Sentidos Químicos 265

INTRODUÇÃO 266

GUSTAÇÃO 266

Os Sabores Básicos 267

Os Órgãos da Gustação 269

As Células Receptoras Gustatórias 270

Mecanismos da Transdução Gustatória 271

O Sabor Salgado 272

O Sabor Azedo (Ácido) 273

O Sabor Amargo 273

O Sabor Doce 274

Umami (Aminoácidos) 275

Vias Centrais da Gustação 275

A Codificação Neural da Gustação 277

OLFATO 279

Os Órgãos do Olfato 279

Neurônios Receptores Olfatórios 281

A Transdução Olfatória 281

Proteínas Receptoras Olfatórias 283

Canais Dependentes de AMPc 283

Vias Centrais do Olfato 284

Representações Espacial e Temporal da Informação Olfatória 288

Código Olfatório de População 288

Mapas Olfatórios 288

Codificação Temporal no Sistema Olfatório 290

CONSIDERAÇÕES FINAIS 291

CAPÍTULO 9 O Olho 293

INTRODUÇÃO 294

PROPRIEDADES DA LUZ 295

A Luz 295

A Óptica 296

A ESTRUTURA DO OLHO 297

Anatomia Geral do Olho 297

Aparência Oftalmoscópica do Olho 297

Anatomia da Secção Transversal do Olho 299

A FORMAÇÃO DA IMAGEM PELO OLHO 299

Refração pela Córnea 301

Acomodação pelo Cristalino 301

O Reflexo Pupilar à Luz 304

O Campo Visual 304

Acuidade Visual 304

ANATOMIA MICROSCÓPICA DA RETINA 305

A Organização Laminar da Retina 305

A Estrutura de um Fotorreceptor 307

Diferenças Regionais na Estrutura da Retina e Suas Consequências na Visão 310

FOTOTRANSDUÇÃO 312

Fototransdução nos Bastonetes 312

Fototransdução nos Cones 315

Percepção de Cores 316

Adaptação à Escuridão e à Claridade 318

O Papel do Cálcio na Adaptação à Claridade 318

Adaptação Local à Escuridão, à Claridade e às Cores 318

O PROCESSAMENTO NA RETINA E SUAS EFERÊNCIAS 319

O Campo Receptivo 320

Os Campos Receptivos das Células Bipolares 322

Os Campos Receptivos das Células Ganglionares 323

Relações de Estrutura-Função 325

Células Ganglionares de Oposição de Cores 326

Fotorreceptores em Células Ganglionares 327

Processamento em Paralelo 329

CONSIDERAÇÕES FINAIS 329

CAPÍTULO 10 O Sistema Visual Central 331

INTRODUÇÃO 332

A PROJEÇÃO RETINOFUGAL 333

O Nervo Óptico, o Quiasma Óptico e o Tracto Óptico 333

Hemicampos Visuais Direito e Esquerdo 334

Alvos do Tracto Óptico 335

Alvos Não Talâmicos do Tracto Óptico 337

O NÚCLEO GENICULADO LATERAL 338

A Segregação dos Sinais de Entrada de Acordo com o Olho e com o Tipo de Célula Ganglionar 339

Campos Receptivos 340

Sinais de Entrada Não Retinais ao NGL 341

ANATOMIA DO CÓRTEX ESTRIADO 341

Retinotopia 342

Laminação do Córtex Estriado 343

As Células das Diferentes Camadas 344

Aferências e Eferências do Córtex Estriado 344

Inervação de Outras Camadas Corticais a Partir da Camada IVC 345

Colunas de Dominância Ocular 345

Eferências do Córtex Estriado 347

Bolhas de Citocromo Oxidase 347

FISIOLOGIA DO CÓRTEX ESTRIADO 348

Campos Receptivos 348

Binocularidade 348

Seletividade de Orientação 348

Seletividade de Sentido 350

Campos Receptivos Simples e Complexos 351

Campos Receptivos das Bolhas 353

Vias Paralelas e Módulos Corticais 354

Vias Paralelas 354

Módulos Corticais 355

PARA ALÉM DO CÓRTEX ESTRIADO 356

O Fluxo Dorsal 357

A Área MT 357

Áreas Dorsais e Processamento do Movimento 358

O Fluxo Ventral 359

A Área V4 359

A Área IT 360

DOS NEURÔNIOS À PERCEPÇÃO 362

Hierarquia dos Campos Receptivos e Percepção 363

Processamento em Paralelo e Percepção 365

CONSIDERAÇÕES FINAIS 366**CAPÍTULO 11 Os Sistemas Auditivo e Vestibular 369****INTRODUÇÃO 370****A NATUREZA DO SOM 370****A ESTRUTURA DO SISTEMA AUDITIVO 373****O OUVIDO MÉDIO 374**

Componentes do Ouvido Médio 374

Amplificação da Força do Som pelos Ossículos 374

O Reflexo de Atenuação 376

O OUVIDO INTERNO 377

Anatomia da Cóclea 377

Fisiologia da Cóclea 378

*A Resposta da Membrana Basilar ao Som 379**O Órgão de Corti e as Estruturas Associadas 380**A Transdução pelas Células Ciliadas 382**As Células Ciliadas e os Axônios do Nervo Coclear 386**A Amplificação pelas Células Ciliadas Externas 386***PROCESSOS AUDITIVOS CENTRAIS 389**

A Anatomia das Vias Auditivas 389

Propriedades das Respostas dos Neurônios na Via Auditiva 389

CODIFICAÇÃO DA INTENSIDADE E DA FREQUÊNCIA DO SOM 391

Intensidade do Estímulo 391

Frequência do Estímulo, Tonotopia e Sincronia de Fase 391

*Tonotopia 391**Sincronia de Fase 392***MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO DO SOM 395**

A Localização do Som no Plano Horizontal 395

A Sensibilidade dos Neurônios Binauriculares à Localização do Som 396

A Localização do Som no Plano Vertical 398

CÓRTEX AUDITIVO 399

Propriedades das Respostas Neurais 400

Os Efeitos de Lesões e Ablações do Córtex Auditivo 402

O SISTEMA VESTIBULAR 403

O Labirinto Vestibular 403

Os Órgãos Otolíticos 405

Os Ductos Semicirculares 407

Vias Vestibulares Centrais e Reflexos Vestibulares 408

O Reflexo Vestíbulo-Ocular (RVO) 409

Patologia do Sistema Vestibular 411

CONSIDERAÇÕES FINAIS 411**CAPÍTULO 12 O Sistema Somatossensorial 415****INTRODUÇÃO 416****TATO 416**

Mecanorreceptores da Pele 417

*Vibração e o Corpúsculo de Pacini 419**Canais Iônicos Mecanossensíveis 420**Discriminação de Dois Pontos 420*

Axônios Aferentes Primários 422

A Medula Espinhal 423

Organização Segmentar da Medula Espinhal 423

Organização Sensorial da Medula Espinhal	425
A Via Coluna Dorsal-Lemnisco Medial	426
A Via Tátil Trigeminal	428
Córtex Somatossensorial	430
Somatotopia Cortical	431
Plasticidade do Mapa Cortical	435
O Córtex Parietal Posterior	436
DOR	437
Os Nociceptores e a Transdução dos Estímulos Dolorosos	438
Tipos de Nociceptores	439
Hiperalgisia e Inflamação	439
Prurido	441
Aferentes Primários e Mecanismos Espinhais	442
Vias Ascendentes da Dor	443
A Via da Dor Espinotalâmica	444
A Via da Dor Trigeminal	445
O Tálamo e o Córtex	445
A Regulação da Dor	446
Regulação Aferente	446
Regulação Descendente	446
Os Opióides Endógenos	448
TEMPERATURA	449
Termorreceptores	449
A Via da Temperatura	451
CONSIDERAÇÕES FINAIS	451
CAPÍTULO 13	Controle Espinhal do Movimento 453
INTRODUÇÃO	454
O SISTEMA MOTOR SOMÁTICO	454
O NEURÔNIO MOTOR INFERIOR	456
A Organização Segmentar dos Neurônios Motores Inferiores	457
Neurônios Motores Alfa	458
O Controle Graduado da Contração Muscular pelos Neurônios Motores Alfa	459
Aferências para os Neurônios Motores Alfa	460
Tipos de Unidades Motoras	461
Pareamento Neuromuscular	461
ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO	464
A Estrutura da Fibra Muscular	464
A Base Molecular da Contração Muscular	466
CONTROLE ESPINHAL DE UNIDADES MOTORAS	469
Propriocepção dos Fusos Musculares	469
O Reflexo de Estiramento	470
Neurônios Motores Gama	472
Propriocepção dos Órgãos Tendinosos de Golgi	475
Propriocepção das Articulações	476
Interneurônios Espinhais	477
Entrada Inibitória	477
Entrada Excitatória	477
A Geração de Programas Motores Espinhais para a Locomoção	479
CONSIDERAÇÕES FINAIS	481
CAPÍTULO 14	Controle Encefálico do Movimento 483
INTRODUÇÃO	484
TRACTOS ESPINHAIS DESCENDENTES	485
As Vias Laterais	486
Os Efeitos de Lesões nas Vias Laterais	487

As Vias Ventromediais 488*Os Tractos Vestibulospinais 489**O Tracto Tectospinal 489**Os Tractos Reticulospinais Pontino e Bulbar 490***O PLANEJAMENTO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX CEREBRAL 491****O Córtex Motor 492****As Contribuições dos Córtices Parietal Posterior e Pré-frontal 493****Correlatos Neurais do Planejamento Motor 494****Neurônios-Espelho 495****OS NÚCLEOS DA BASE 498****Anatomia dos Núcleos da Base 498****Vias Direta e Indireta dos Núcleos da Base 498***Distúrbios dos Núcleos da Base 501***A INICIAÇÃO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO 505****A Organização das Entradas e Saídas de M1 506****A Codificação do Movimento em M1 507***O Mapa Motor Maleável 509***O CEREBELO 510****A Anatomia do Cerebelo 513****A Alça Motora Através do Cerebelo Lateral 514***Programando o Cerebelo 515***CONSIDERAÇÕES FINAIS 516****PARTE III O Encéfalo e o Comportamento 519****CAPÍTULO 15 O Controle Químico do Encéfalo e do Comportamento 521****INTRODUÇÃO 522****O HIPOTÁLAMO SECRETOR 524****Uma Visão Geral do Hipotálamo 524***Homeostasia 524**Estrutura e Conexões do Hipotálamo 524***Vias para a Hipófise 525***Controle Hipotalâmico da Neuro-Hipófise 525**Controle Hipotalâmico da Adeno-Hipófise 528***O SISTEMA NERVOSO VISCERAL 531****Circuitos do SNV 532***Divisões Simpática e Parassimpática 533**A Divisão Entérica 535**Controle Central do SNV 536***Neurotransmissores e a Farmacologia da Função Neuro-Visceral 537***Neurotransmissores Pré-Ganglionares 537**Neurotransmissores Pós-Ganglionares 537***OS SISTEMAS MODULATÓRIOS DE PROJEÇÃO DIFUSA DO ENCÉFALO 538****Anatomia e Funções dos Sistemas Modulatórios de Projeção****Difusa 539***O Locus Ceruleus Noradrenérgico 539**Os Núcleos Serotoninérgicos da Rafe 541**Áreas Dopaminérgicas: a Substância Negra e a Área Tegmentar Ventral 543**Os Complexos Colinérgicos do Prosencéfalo Basal e do Tronco Encefálico 545***Fármacos e os Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa 545***Alucinógenos 546**Estimulantes 547***CONSIDERAÇÕES FINAIS 548**

CAPÍTULO 16 **Motivação** 551

INTRODUÇÃO 552

HIPOTÁLAMO, HOMEOSTASIA E COMPORTAMENTO MOTIVADO 552

A REGULAÇÃO A LONGO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR 553

Balanço Energético 553

Regulação Hormonal e Hipotalâmica da Gordura Corporal e da Ingestão de Alimentos 554

Gordura Corporal e Consumo de Alimentos 554

O Hipotálamo e a Ingestão de Alimentos 556

Os Efeitos de Níveis Elevados de Leptina sobre o Hipotálamo 557

Os Efeitos de Níveis Reduzidos de Leptina sobre o Hipotálamo 558

O Controle da Ingestão de Alimentos por Peptídeos do Hipotálamo Lateral 560

A REGULAÇÃO A CURTO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR 561

Apetite, Ingestão, Digestão e Saciedade 562

Grelinina 564

Distensão gástrica 564

Colecistocinina 564

Insulina 564

POR QUE COMEMOS? 566

Reforço e Recompensa 566

O Papel da Dopamina na Motivação 568

Serotonina, Alimento e Humor 571

OUTROS COMPORTAMENTOS MOTIVADOS 571

O Ato de Beber 572

A Regulação da Temperatura 575

CONSIDERAÇÕES FINAIS 576

CAPÍTULO 17 **O Sexo e o Sistema Nervoso** 579

INTRODUÇÃO 580

SEXO E GÊNERO 580

A Genética do Sexo 581

Anormalidades nos Cromossomos Sexuais 582

Desenvolvimento e Diferenciação Sexuais 583

O CONTROLE HORMONAL DO SEXO 584

Os Principais Hormônios Androgênicos e Estrogênicos 584

O Controle dos Hormônios Sexuais pela Hipófise e pelo Hipotálamo 585

AS BASES NEURAIS DOS COMPORTAMENTOS SEXUAIS 587

Os Órgãos Reprodutores e seu Controle 587

As Estratégias dos Mamíferos para Acasalamento 589

A Neuroquímica do Comportamento Reprodutivo 590

Amor, Formação de Vínculos e o Encéfalo Humano 594

POR QUE E COMO DIFEREM OS ENCÉFALOS DE MACHOS E DE FÊMEAS 596

Dimorfismos Sexuais do Sistema Nervoso Central 597

Dimorfismos Sexuais Cognitivos 598

Hormônios Sexuais, Sistema Nervoso e Comportamento 599

A Masculinização do Encéfalo Fetal. 601

Desarmonia entre Sexo Genético e Ação Hormonal 603

Efeitos Genéticos Diretos sobre o Comportamento e sobre a Diferenciação Sexual do Encéfalo 604

Os Efeitos Ativadores dos Hormônios Sexuais 607

Mudanças Encefálicas Associadas ao Comportamento Materno e Paterno 607

Efeitos do Estrogênio sobre a Função Neuronal, a Memória e a Doença 609

Orientação Sexual 612

CONSIDERAÇÕES FINAIS 613

CAPÍTULO 18 Os Mecanismos da Emoção no Encéfalo 615

INTRODUÇÃO 616

PRIMEIRAS TEORIAS DA EMOÇÃO 616

A Teoria de James-Lange 617

A Teoria de Cannon-Bard 617

Implicações da Emoção Inconsciente 619

O SISTEMA LÍMBICO 621

O Lobo Límbico de Broca 622

O Circuito de Papez 622

Dificuldades com o Conceito de um Sistema Único para as Emoções 624

TEORIAS DA EMOÇÃO E REPRESENTAÇÕES NEURAIS 625

Teorias da Emoção Básica 626

Teorias Dimensionais da Emoção 627

O Que é uma Emoção? 628

O MEDO E A AMÍGDALA 630

A Síndrome de Klüver-Bucy 630

A Anatomia da Amígdala 631

Efeitos da Estimulação e de Lesões da Amígdala 632

Um Circuito Neural para o Medo Aprendido 633

RAIVA E AGRESSIVIDADE 635

A Amígdala e a Agressividade 635

Cirurgia para Reduzir a Agressividade em Seres Humanos 636

Componentes Neurais da Raiva e da Agressividade Além da Amígdala 638

Raiva, Agressividade e o Hipotálamo 638

O Mesencéfalo e a Agressividade 640

Regulação Serotonérgica da Raiva e da Agressividade 640

CONSIDERAÇÕES FINAIS 642

CAPÍTULO 19 Os Ritmos do Encéfalo e o Sono 645

INTRODUÇÃO 646

O ELETRENOCEFALOGRAMA 646

Registrando Ondas Encefálicas 647

Ritmos do EEG 650

Mecanismos e Significados dos Ritmos Encefálicos 653

A Geração dos Ritmos Sincrônicos 653

Funções dos Ritmos Encefálicos 654

As Crises Epiléticas 655

O SONO 658

Os Estados Funcionais do Encéfalo 658

O Ciclo do Sono 660

Por Que Nós Dormimos? 662

Funções dos Sonhos e do Sono REM 664

Mecanismos Neurais do Sono 666

A Vigília e o Sistema Ativador Reticular Ascendente 667

O Ato de Adormecer e o Estado Não REM 668

Mecanismos do Sono REM 670

Fatores Promotores do Sono 671

Expressão Gênica Durante o Sono e a Vigília 673

RITMOS CIRCADIANOS 673

Os Relógios Biológicos 674

O Núcleo Supraquiasmático: um Relógio Encefálico 676

Mecanismos do NSQ 679

CONSIDERAÇÕES FINAIS 681

CAPÍTULO 20 Linguagem 685

INTRODUÇÃO 686

O QUE É LINGUAGEM? 686

Som Humano e Produção da Fala 686

Linguagem em Animais 688

Aquisição da Linguagem 690

Genes Envolvidos na Linguagem 692

FOXP2 e Dispraxia Verbal 692

Fatores Genéticos em Distúrbios Específicos de Linguagem e Dislexia 693

A DESCOBERTA DE ÁREAS ENCEFÁLICAS ESPECIALIZADAS NA LINGUAGEM 694

Área de Broca e Área de Wernicke 695

COMPREENSÃO DA LINGUAGEM A PARTIR DE ESTUDOS DE AFASIA 697

Afasia de Broca 699

Afasia de Wernicke 700

O Modelo de Wernicke-Geschwind para Linguagem e Afasia 702

Afasia de Condução 704

Afasia em Pessoas Bilingues e em Surdos 705

PROCESSAMENTO ASSIMÉTRICO DA LINGUAGEM NOS DOIS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS 706

O Processamento da Linguagem em Seres Humanos

Comissurotomizados 707

A Dominância da Linguagem pelo Hemisfério Esquerdo 708

Funções da Linguagem no Hemisfério Direito 708

Assimetria Anatômica e Linguagem 709

ESTUDOS SOBRE A LINGUAGEM USANDO ESTIMULAÇÃO CEREBRAL E IMAGEAMENTO ENCEFÁLICO EM SERES HUMANOS 711

Os Efeitos da Estimulação Cerebral na Linguagem 711

Imageamento do Processamento da Linguagem no Encéfalo Humano 713

CONSIDERAÇÕES FINAIS 717

CAPÍTULO 21 Cérebro em Repouso, Atenção e Consciência 719

INTRODUÇÃO 720

A ATIVIDADE ENCEFÁLICA NO ESTADO DE REPOUSO 720

A Rede Neural em Modo Padrão do Encéfalo 721

Funções da Rede Neural em Modo Padrão 722

ATENÇÃO 724

Consequências Comportamentais da Atenção 724

A Atenção Estimula a Sensibilidade Visual 725

A Atenção Acelera o Tempo de Reação 727

Efeitos Fisiológicos da Atenção 728

Imageamento Usando IRM Funcional da Atenção Humana à Localização 728

Imageamento por TEP da Atenção Humana a Características 729

A Atenção Acentua as Respostas de Neurônios no Córtex Parietal 731

A Atenção Focaliza Campos Receptivos na Área V4 733

Circuitos Encefálicos Para o Controle da Atenção 734

O Pulvinar: um Componente Subcortical 734

Campos Oculares Frontais, Movimentos Oculares e Atenção 735

Direcionando a Atenção Com Mapas de Saliências e Prioridades 736

Um Mapa de Prioridades no Lobo Parietal 737

A Rede Frontoparietal da Atenção 740

A CONSCIÊNCIA 742

O Que é Consciência? 742

Correlatos Neurais da Consciência 743

Correlatos Neurais da Percepção Alternante na Rivalidade Binocular 743

Percepção Visual Consciente e Atividade Encefálica Humana 746

Desafios no Estudo da Consciência 748

CONSIDERAÇÕES FINAIS 749

CAPÍTULO 22 Transtornos Mentais 751

INTRODUÇÃO 752

TRANSTORNOS MENTAIS E O ENCÉFALO 752

Abordagens Psicossociais dos Transtornos Mentais 753

Abordagens Biológicas dos Transtornos Mentais 754

A Promessa e o Desafio da Medicina Molecular na Psiquiatria 754

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE 756

Uma Descrição dos Transtornos de Ansiedade 756

O Transtorno do Pânico 756

Agorafobia 757

Outros Transtornos Caracterizados por Aumento da Ansiedade 757

Transtorno do Estresse Pós-Traumático 757

Transtorno Obsessivo-Compulsivo 758

As Bases Biológicas dos Transtornos de Ansiedade 759

A Resposta ao Estresse 760

A Regulação do Eixo HPA pela Amígdala e pelo Hipocampo 760

Tratamentos para os Transtornos de Ansiedade 761

Psicoterapia 761

Medicações Ansiolíticas 761

TRANSTORNOS DO HUMOR 763

Uma Descrição dos Transtornos do Humor 763

A Depressão Maior 763

O Transtorno Bipolar 764

As Bases Biológicas dos Transtornos do Humor 764

A Hipótese Monoaminérgica 764

A Hipótese Díatese-Estresse 766

Disfunção do Córtex Cingulado Anterior 767

Tratamentos para os Transtornos do Humor 768

Eletroconvulsoterapia 768

Psicoterapia 768

Antidepressivos 768

Lítio 770

Estimulação Encefálica Profunda 771

ESQUIZOFRENIA 771

Uma Descrição da Esquizofrenia 772

As Bases Biológicas da Esquizofrenia 774

Os Genes e o Ambiente 774

A Hipótese Dopaminérgica 775

A Hipótese Glutamatérgica 777

Tratamentos para a Esquizofrenia 778

CONSIDERAÇÕES FINAIS 779

PARTE IV O Encéfalo em Mudança 781

CAPÍTULO 23 Conectando o Encéfalo 783

INTRODUÇÃO 784

A GÊNESE DOS NEURÔNIOS 785

Proliferação Celular 785

Migração Celular 788

Diferenciação Celular 789

Diferenciação de Áreas Corticais 791

A GÊNESE DAS CONEXÕES	795
O Axônio em Crescimento	796
Orientação dos Axônios	797
Sinais de Orientação	797
Estabelecendo Mapas Topográficos	798
A Formação das Sinapses	801
A ELIMINAÇÃO DE CÉLULAS E DE SINAPSES	802
Morte Celular	803
Mudanças na Capacidade Sináptica	804
REARRANJO SINÁPTICO DEPENDENTE DE ATIVIDADE	805
Segregação Sináptica	806
Segregação de Aferências Retinianas no NGL	806
Segregação das Aferências do NGL no Córtex Estriado	808
Convergência Sináptica	809
Competição Sináptica	811
Influências Moduladoras	812
MECANISMOS ELEMENTARES DA PLASTICIDADE SINÁPTICA CORTICAL	814
Transmissão Sináptica Excitatória no Sistema Visual Imaturo	815
Potenciação Sináptica de Longa Duração	815
Depressão Sináptica de Longa Duração	817
POR QUE OS PERÍODOS CRÍTICOS TERMINAM?	818
CONSIDERAÇÕES FINAIS	820
CAPÍTULO 24	Sistemas de Memória 823
INTRODUÇÃO	824
TIPOS DE MEMÓRIA E AMNÉSIA	824
Memórias Declarativas e Não Declarativas	824
Tipos de Memórias Procedurais	827
Aprendizado Não Associativo	827
Aprendizado Associativo	827
Tipos de Memórias Declarativas	828
Amnésia	829
MEMÓRIA DE TRABALHO	831
O Córtex Pré-Frontal e a Memória de Trabalho	831
Imageamento da Memória de Trabalho no Encéfalo Humano	833
Córtex Lateral Intraparietal (Área LIP) e Memória de Trabalho	834
MEMÓRIA DECLARATIVA	835
O Neocórtex e a Memória Declarativa	836
Hebb e o Grupamento de Células	836
Estudos Implicando os Lobos Temporais Mediais	838
Anatomia do Lobo Temporal Medial	838
Estimulação Elétrica dos Lobos Temporais em Seres Humanos	838
Registros Neurais do Lobo Temporal Medial Humano	840
Amnésia do Lobo Temporal	841
O Caso de H. M.: Lobectomia Temporal e Amnésia	841
Um Modelo Animal de Amnésia Humana	843
Funções do Sistema Hipocampal Relacionadas com a Memória	846
Os Efeitos de Lesões no Hipocampo em Ratos	846
Memória Espacial, Células de Lugar e Células de Grade	847
Funções Hipocampais Além da Memória Espacial	852
Consolidando Memórias e Retendo Engramas	853
Modelo-Padrão e Modelo de Traços Múltiplos para a Consolidação	854
Reconsolidação	856
MEMÓRIA PROCEDURAL	857
O Estriado e a Memória Procedural em Roedores	857
O Aprendizado de Hábitos em Seres Humanos e em Primatas Não Humanos	861
CONSIDERAÇÕES FINAIS	862

CAPÍTULO 25 Mecanismos Moleculares do Aprendizado e da Memória 865

INTRODUÇÃO 866

AQUISIÇÃO DA MEMÓRIA 867

Relatos Celulares da Formação da Memória 867

Armazenamento Distribuído da Memória 869

Reforçando Sinapses 874

Anatomia do Hipocampo 874

Propriedades da LTP em CA1 875

Mecanismos da LTP em CA1 877

Enfraquecendo Sinapses 880

Mecanismos da LTD em CA1 882

Tráfego de Receptores Glutamatérgicos 884

LTP, LTD e Memória 885

Homeostasia Sináptica 889

Metaplasticidade 889

Escalonamento Sináptico 891

CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA 891

Proteína-Cinases Persistentemente Ativas 892

CaMKII 892

Proteína-Cinase M Zeta 893

Síntese Proteica e Consolidação da Memória 893

Marcação (Tagging) e Captura Sináptica 894

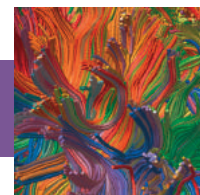
Proteína Ligante de Elemento Responsivo ao AMPc (CREB) e Memória 894

Plasticidade Estrutural e Memória 897

CONSIDERAÇÕES FINAIS 898

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

LISTA DE QUADROS



ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Expressando-se na Era Pós-Genômica 33
Compreendendo a Estrutura e a Função Neurais
com a Incrível Cre 50
Revisão sobre Moles e Molaridade 65
A Equação de Nernst 70
A Equação de Goldman 73
Métodos para o Registro dos Potenciais de Ação 83
O Método de Fixação de Membrana
(Patch-Clamp) 95
Como Laçar uma Vesícula 125
Potenciais de Inversão 127
Bombeando Íons e Transmissores 154
Imagem por Ressonância Magnética 189
TEP e IRMf 190
A Organização Cortical Revelada por Imageamento
Óptico e de Cálcio 350
Inibição Lateral 429
Rãs Com Três Olhos, Colunas de Dominância
Ocular e Outras Esquisitices 808
O Conceito de Período Crítico 810
Plasticidade Sináptica: Precisão Temporal É Tudo 878
O Amplo Mundo da Depressão Sináptica de Longa
Duração 883

DE ESPECIAL INTERESSE

Avanços em Microscopia 28
A Doença de Alzheimer e o Citoesqueleto
Neuronal 40
Pegando Carona com o Transporte Retrógrado 45
A Deficiência Intelectual e os Espinhos
Dendríticos 47
Morte por Injeção Letal 78
Anestesia Local 102
Esclerose Múltipla, uma Doença Desmielinizante 103
O Eclético Comportamento Elétrico dos
Neurônios 106
O Sonho de Otto Loewi 111
Bactérias, Aranhas, Cobras e Pessoas 131
Mutações e Venenos que Assustam 137
Seu Encéfalo Sob a Ação de Endocanabinoides 161
Venenos Empolgantes: Excesso de uma Coisa Boa 167
Água no Encéfalo 187
A Nutrição e o Tubo Neural 194
Gostos Estranhos: Gordura, Amido, Carbonatação,
Cálcio, Água? 268
Memórias de uma Refeição Ruim 277
Feromônios Humanos? 280

Demonstrando os Pontos Cegos de seu Olho 298
Corrigindo a Visão 302
A Genética e as Cores que Vemos 317
Davi e Golias 337
A Magia da Visão em 3D 364
Ultrassom e Infrassom 372
Que os Surdos Ouçam: Implantes Cocleares 382
Audição com Ouvidos Barulhentos 387
Como Funciona o Córtex Auditivo? Pergunte a um
Especialista 400
Distúrbios Auditivos e Seus Tratamentos 402
Herpes Zóster, Cobreiro e Dermátomos 426
A Miséria de uma Vida Sem Dor 438
Quente e Apimentado 440
Dor e Efeito Placebo 448
ELA: Glutamato, Genes e Gehrig 463
Miastenia Grave 464
Distrofia Muscular de Duchenne 468
Paresia, Paralisia, Espasticidade e Babinski 488
Neurofisiologia Comportamental 495
Os Neurônios Doentes dos Núcleos da Base
Cometem Suicídio? 502
Destruição e Estimulação: Terapias Úteis para
Distúrbios Encefálicos 504
Movimentos Involuntários – Normais e Anormais 512
Estresse e o Encéfalo 531
Você Come Aquilo que Você É 540
Os Encéfalos Famintos dos Obesos 556
A Maconha e a Larica 563
Diabetes Melito e Choque Insulínico 565
Autoestimulação do Encéfalo Humano 567
Dopamina e Dependência Química 569
Neuroeconomia 577
Pássaros Canoros e Seus Encéfalos 602
David Reimer e as Bases da Identidade de Gênero 605
“Borboletas” no Estômago 620
Phineas Gage 624
A Lobotomia Frontal 637
Caminhando, Falando e Gritando em seu Sono 661
A Mais Longa Vigília de um Noctívago 664
Narcolepsia 669
Relógios de *Hamsters* Mutantes 678
Pensando em Diferentes Idiomas 688
Verificando a Dominância Hemisférica para
a Linguagem 696
Ouvindo Imagens e Vendo Sensações Táteis 714
Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade 725
Síndrome da Negligência Hemiespacial 738

Agorafobia com Ataques de Pânico 758
 Um Laranjal Mágico em um Pesadelo 765
 A Neurogênese em Seres Humanos Adultos
 (Ou Como os Neurocientistas Aprenderam
 a Apreciar a Bomba) 787
 Por Que os Axônios de Nosso SNC Não Se
 Regeneram? 800
 O Mistério do Autismo 803
 Uma Memória Extraordinária 826
 A Síndrome de Korsakoff e o Caso de N. A. 845
 Introduzindo Falsas Memórias e Apagando
 Memórias Ruins 858
 Memória e Mutantes 888

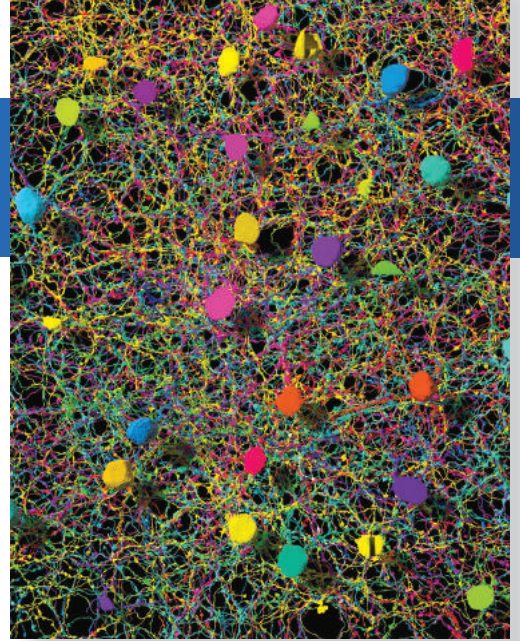
A ROTA DA DESCOBERTA

Inserção de DNA Exógeno no Camundongo
por Mario Capecchi 34
 Tateando os Canais Iônicos por dentro no Escuro
por Chris Miller 76
 A Descoberta das Canaisrodopsinas
por Georg Nagel 86
 Por Amor aos Espinhos Dendríticos
por Kristen M. Harris 118
 Encontrando Receptores Opioides
por Solomon H. Snyder 152
 Conectando com o Conectoma
por Sebastian Seung 212
 Canais da Visão e do Olfato
por Geoffrey Gold 285
 Disfunções da Visão
 Vendo Através do Mosaico de Fotorreceptores
por David Williams 308
 Encontrando Faces no Encéfalo
por Nancy Kanwisher 360

Captura do Ritmo
por Donata Oertel 394
 Barris Corticais
por Thomas Woolsey 434
 A Regeneração do Nervo não Garante
 Recuperação Total
por Timothy C. Cope 472
 Codificação Distribuída no Colículo Superior
por James T. McIlwain 510
 Investigando os Neurônios Noradrenérgicos
 Centrais
por Floyd Bloom 542
 Aprendendo a Ter Fissura
por Julie Kauer 572
 Vínculos com Arganazes
por Thomas Insel 592
 Conceitos e Nomes na Ciência de Todos os Dias
por Antonio Damasio 629
 O Quebra-Cabeça dos Ritmos Encefálicos
por Stephanie R. Jones 650
 Descobrimos as Áreas Encefálicas da Linguagem
por Nina Dronkers 698
 Rastreamos as Pegadas Neurais da Consciência
por Christof Koch 744
 Modulando os Circuitos da Depressão
por Helen Mayberg 772
 Construindo um Mapa da Mente
por Pasko Rakic 792
 Como o Cérebro Fabrica Mapas
por Edvard e May-Britt Moser 850
 O Que Me Atraiu ao Estudo do Aprendizado
 e da Memória na *Aplysia*?
por Eric Kandel 871
 Memórias da Memória
por Leon Cooper 880

PARTE I

Fundamentos



CAPÍTULO 1

Neurociências: Passado, Presente e Futuro 3

CAPÍTULO 2

Neurônios e Glia 23

CAPÍTULO 3

A Membrana Neuronal em Repouso 55

CAPÍTULO 4

O Potencial de Ação 81

CAPÍTULO 5

Transmissão Sináptica 109

CAPÍTULO 6

Sistemas de Neurotransmissores 143

CAPÍTULO 7

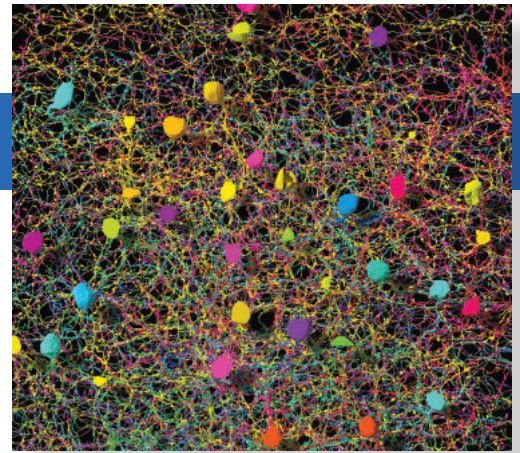
A Estrutura do Sistema Nervoso 179

Apêndice: *Um Guia Ilustrado da Neuroanatomia Humana* 219

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 1

Neurociências: Passado, Presente e Futuro



INTRODUÇÃO

AS ORIGENS DAS NEUROCIÊNCIAS

- A Visão do Encéfalo na Grécia Antiga
- A Visão do Encéfalo durante o Império Romano
- A Visão do Encéfalo da Renascença ao Século XIX
- A Visão do Sistema Nervoso no Século XIX
 - Nervos como Fios*
 - Localização de Funções Específicas em Diferentes Partes do Encéfalo*
 - A Evolução do Sistema Nervoso*
 - O Neurônio: A Unidade Funcional Básica do Encéfalo*

AS NEUROCIÊNCIAS HOJE

- Níveis de Análise
 - Neurociências Moleculares*
 - Neurociências Celulares*
 - Neurociências de Sistemas*
 - Neurociências Comportamentais*
 - Neurociências Cognitivas*
- Os Neurocientistas
- O Processo Científico
 - Observação*
 - Replicação*
 - Interpretação*
 - Verificação*
- O Uso de Animais na Pesquisa em Neurociências
 - Os Animais*
 - Bem-estar dos Animais*
 - Direitos dos Animais*
- O Custo da Ignorância: Distúrbios do Sistema Nervoso

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

O homem deve saber que de nenhum outro lugar, mas apenas do encéfalo, vem a alegria, o prazer, o riso e a diversão, o pesar e o luto, o desalento e a lamentação. E por meio dele, de uma maneira especial, nós adquirimos sabedoria e conhecimento, enxergamos e ouvimos, sabemos o que é justo e injusto, o que é bom e o que é ruim, o que é doce e o que é insípido... E pelo mesmo órgão nos tornamos loucos e delirantes, e medos e terrores nos assombram... Todas essas coisas nós temos de suportar quando o encéfalo não está sadio... Nesse sentido, opino que é o encéfalo quem exerce o maior poder no homem.

– Hipócrates, *Da Doença Sagrada* (Século IV a.C.)

É da natureza humana sermos curiosos a respeito de como vemos e ouvimos, do porquê de algumas coisas serem prazerosas, enquanto outras nos magoam, do modo como nos movemos, raciocinamos, aprendemos, lembramos e esquecemos, da natureza da raiva e da loucura. A pesquisa em neurociências está desvendando esses mistérios, e as conclusões desses estudos são o tema deste livro.

A palavra “neurociência” é jovem. A Society for Neuroscience*, uma associação que congrega neurocientistas profissionais, foi fundada há pouco tempo, em 1970. O estudo do encéfalo**, entretanto, é tão antigo quanto a própria ciência. Historicamente, os neurocientistas que se devotaram à compreensão do sistema nervoso vieram de diferentes disciplinas científicas: medicina, biologia, psicologia, física, química e matemática. A revolução nas neurociências ocorreu quando esses cientistas perceberam que a melhor abordagem para a compreensão de como funciona o encéfalo vinha de um enfoque interdisciplinar, a combinação de abordagens tradicionais visando produzir uma nova síntese, uma nova perspectiva. A maioria das pessoas envolvidas na investigação científica do sistema nervoso considera-se, hoje, neurocientista. É claro que, enquanto o curso que você está fazendo pode estar mais ligado ao departamento de psicologia ou de biologia de sua universidade e pode chamar-se de “psicobiologia” ou “neurobiologia”, pode apostar que o seu professor é um neurocientista.

A Society for Neuroscience é uma das maiores associações de cientistas e também uma das que mais rapidamente crescem***. Longe de ser muito especializada, seu campo é tão amplo quanto o das ciências naturais, com o sistema nervoso servindo de denominador comum. Compreender como funciona o encéfalo requer conhecimento acerca de muitas coisas, desde a estrutura da molécula de água até as propriedades elétricas e químicas do encéfalo e a razão pela qual o cão de Pavlov salivava quando uma campainha tocava. Este livro estuda o encéfalo a partir dessa perspectiva, que é bastante ampla.

Começaremos nosso estudo com um breve passeio pelas neurociências. O que têm pensado os cientistas acerca do sistema nervoso ao longo dos anos? Quem são os neurocientistas de hoje e como eles abordam o estudo do sistema nervoso?

AS ORIGENS DAS NEUROCIÊNCIAS

Você provavelmente já sabe que o sistema nervoso – o encéfalo, a medula espinhal e os nervos do corpo – é crucial para a vida e permite que você sinta, se mova e pense. Como surgiu essa concepção?

*N. de T. SfN – Sociedade para as Neurociências, sediada em Washington.

**N. de T. A expressão *brain* significa, em inglês, “encéfalo” e compreende o cérebro propriamente dito (o prosencéfalo), o mesencéfalo, o cerebelo e o tronco encefálico, ou seja, tudo o que fica ao abrigo da caixa craniana (ver Figura 1.7). No Brasil, é comum traduzir-se *brain* por “cérebro”, o que está errado; a única situação em que esse descuido terminológico é tolerável dá-se em textos de psicologia humana, uma vez que as principais atividades mentais superiores têm sede no prosencéfalo (i.e., no “cérebro”).

***N. de T. No Brasil, existe a SBNeC – Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento, que é uma das que mais crescem no rol das sociedades científicas de biologia experimental (www.fesbe.org.br/sbnec).

Há evidências que sugerem que até mesmo nossos ancestrais pré-históricos compreendiam que o encéfalo era vital para a vida. Registros arqueológicos incluem muitos crânios de hominídeos, datando de um milhão de anos atrás, ou mais, e que apresentam sinais de traumatismo craniano fatal, provavelmente causado por outros hominídeos. Há cerca de 7 mil anos, as pessoas já perfuravam os crânios uns dos outros (um processo denominado *trepanação*), evidentemente não com o objetivo de matar, mas de curar (Figura 1.1). Esses crânios mostram sinais de cicatrização pós-operatória, indicando que esse procedimento teria sido executado em indivíduos vivos e não em um ritual ocorrido pós-morte. Alguns indivíduos aparentemente sobreviveram a múltiplas cirurgias cranianas. Não está claro o que os cirurgiões dessas épocas esperavam conseguir, embora se tenha especulado que esse procedimento poderia ser utilizado para tratar cefaleias ou transtornos mentais, talvez oferecendo aos maus espíritos uma rota de escape.

Escritos recuperados de médicos do Egito antigo, datando de quase 5 mil anos atrás, indicam que eles já estavam bastante cientes de muitos dos sintomas de lesões encefálicas. No entanto, também está claro que, para eles, o coração, e não o encéfalo, era a sede do espírito e o repositório de memórias. De fato, enquanto o resto do corpo era cuidadosamente preservado para a vida após a morte, o encéfalo do morto era removido pelas narinas e jogado fora. O ponto de vista que sugeria ser o coração a sede da consciência e do pensamento permaneceu até a época de Hipócrates.

A Visão do Encéfalo na Grécia Antiga

Considere a noção de que as diferentes partes de seu corpo são diferentes porque servem a diferentes propósitos. As estruturas dos pés e das mãos, por exemplo, são muito diferentes, pois realizam funções distintas: podemos andar sobre nossos pés e manipulamos objetos com nossas mãos. Assim, parece haver uma clara *correlação entre estrutura e função*. Diferenças na aparência predizem diferenças na função.

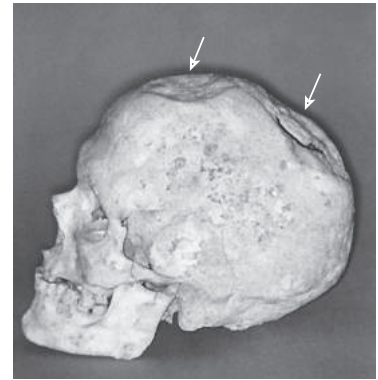
O que podemos prever sobre a função da cabeça observando sua estrutura? Uma inspeção rápida e poucos experimentos (p. ex., fechar os olhos) revelam que a cabeça é especializada para perceber o ambiente com os olhos e ouvidos, o nariz e a língua. Mesmo uma dissecação grosseira pode traçar os nervos a partir desses órgãos através do crânio, até entrarem no encéfalo. O que você pode concluir do encéfalo a partir dessas observações?

Se sua resposta é que o encéfalo é o órgão das sensações, então você chegou à mesma conclusão de muitos eruditos gregos do século IV a.C. O mais influente deles foi Hipócrates (460-379 a.C.), o pai da medicina ocidental, que acreditava que o encéfalo não apenas estava envolvido nas sensações, mas que seria a sede da inteligência.

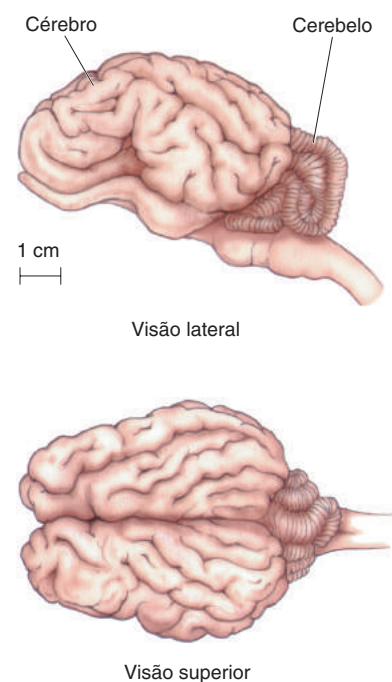
Entretanto, essa visão não era universalmente aceita. O famoso filósofo grego Aristóteles (384-322 a.C.) ateve-se firmemente à crença de que o coração era o centro do intelecto. Qual função Aristóteles reservava para o encéfalo? Ele acreditava que o encéfalo era um radiador, cuja finalidade seria resfriar o sangue que se superaquecia com o coração que fervilhava. O temperamento racional dos seres humanos era então explicado pela grande capacidade de resfriamento do encéfalo.

A Visão do Encéfalo durante o Império Romano

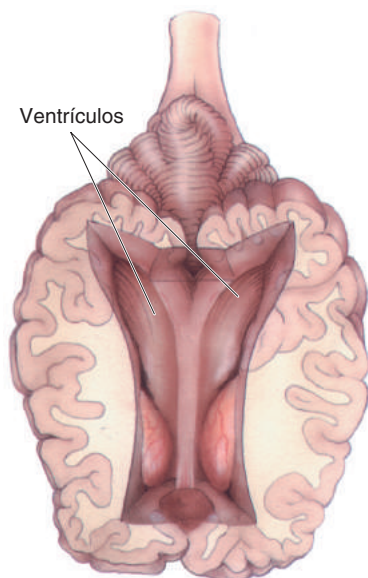
A figura mais importante na medicina romana foi o escritor e médico grego Galeno (130-200 d.C.), que concordava com a ideia de Hipócrates sobre o encéfalo. Como médico dos gladiadores, ele provavelmente testemunhou as infelizes consequências de lesões cerebrais e da medula espinhal. Contudo, as opiniões de Galeno acerca do encéfalo foram certamente mais influenciadas por suas muitas e cuidadosas disseções de animais. A Figura 1.2 ilustra o encéfalo



▲ **FIGURA 1.1**
Evidência de cirurgia encefálica pré-histórica. Este crânio, de um homem datando de mais de 7 mil anos atrás, foi aberto para cirurgia enquanto ele ainda estava vivo. As setas indicam dois locais da trepanação. (Fonte: Alt et al., 1997, Fig. 1a.)



▲ **FIGURA 1.2**
O encéfalo de uma ovelha. Observe a localização e a aparência do cérebro e do cerebelo.



▲ **FIGURA 1.3**
O encéfalo dissecado de uma ovelha, mostrando os ventrículos.

de uma ovelha, um dos objetos de estudo preferidos de Galeno. Duas partes principais são evidenciadas: o *cérebro*, na parte anterior, e o *cerebelo*, na parte posterior. (A estrutura do encéfalo é descrita no Capítulo 7.) Do mesmo modo pelo qual podemos deduzir a função a partir da estrutura das mãos e dos pés, Galeno tentou deduzir a função a partir da estrutura do cérebro e do cerebelo. Tocando o encéfalo recém-dissecado com o dedo, observa-se que o cerebelo é bastante duro, ao passo que o cérebro é bastante suave. A partir dessa observação, Galeno sugeriu que o cérebro deve receber sensações, enquanto o cerebelo deve comandar os músculos. Por que ele propôs essa distinção? Ele entendia que, para memórias serem formadas, as sensações deveriam ser impressas no encéfalo. Naturalmente, isso deveria ocorrer no cérebro, por ser mais macio.

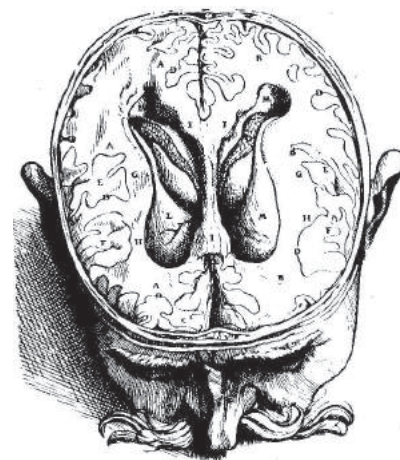
Independentemente de quão improvável esse raciocínio possa ser, as deduções de Galeno não estavam tão longe da verdade. O cérebro está, de fato, bastante comprometido com as sensações e percepções, e o cerebelo é primariamente um centro de controle motor. Além do mais, o cérebro é um repositório da memória. Veremos que esse não é o único exemplo na história das neurociências em que a conclusão geral está correta, mas parte de um raciocínio errôneo.

Como o encéfalo recebe as sensações e movimenta os membros? Galeno abriu um encéfalo e observou que o seu interior era oco (Figura 1.3). Nesses espaços vazios, chamados de *ventrículos* (de modo similar às câmaras do coração), existia um fluido. Para Galeno, essa descoberta ajustava-se perfeitamente à teoria de que o corpo funcionava de acordo com o equilíbrio entre quatro fluidos vitais, ou humores. As sensações eram registradas e os movimentos iniciados pelo movimento dos humores a partir dos – ou para os – ventrículos encefálicos, através dos nervos, o que se acreditava serem tubulações ocas, como os vasos sanguíneos.

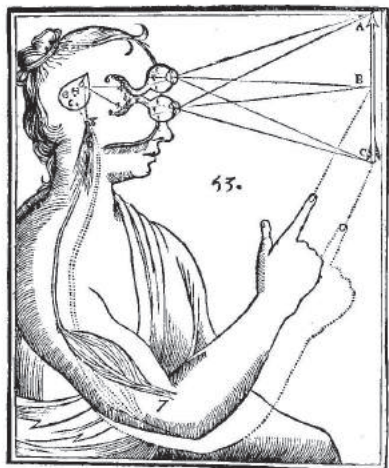
A Visão do Encéfalo da Renascença ao Século XIX

A visão de Galeno a respeito do encéfalo prevaleceu por quase 1.500 anos. Durante a Renascença, o grande anatomista Andreas Vesalius (1514-1564) adicionou mais detalhes à estrutura do encéfalo (Figura 1.4). Contudo, a teoria ventricular da função encefálica permaneceu essencialmente sem questionamentos. De fato, esse conceito foi reforçado no início do século XVII, quando inventores franceses construíram aparelhos mecânicos controlados hidráulicamente. Esses aparelhos apoiavam a noção de que o encéfalo poderia ser semelhante a uma máquina em sua função: o fluido bombeado para fora dos ventrículos através dos nervos poderia literalmente “bombear” e causar o movimento dos membros. Afinal de contas, os músculos não “incham” quando se contraem?

Um grande defensor dessa “teoria da mecânica de fluidos” para o funcionamento encefálico foi o matemático e filósofo francês René Descartes (1596-1650). Embora ele acreditasse que essa teoria poderia explicar o encéfalo e o



► **FIGURA 1.4**
Ventrículos encefálicos de um ser humano desenhados na Renascença. Este desenho foi extraído de *De humani corporis fabrica*, de Vesalius (1543). O indivíduo provavelmente era um criminoso decapitado. Criação cuidadosamente desenvolvida para uma ilustração correta da anatomia dos ventrículos. (Fonte: Finger, 1994, Fig. 2.8.)



◀ FIGURA 1.5

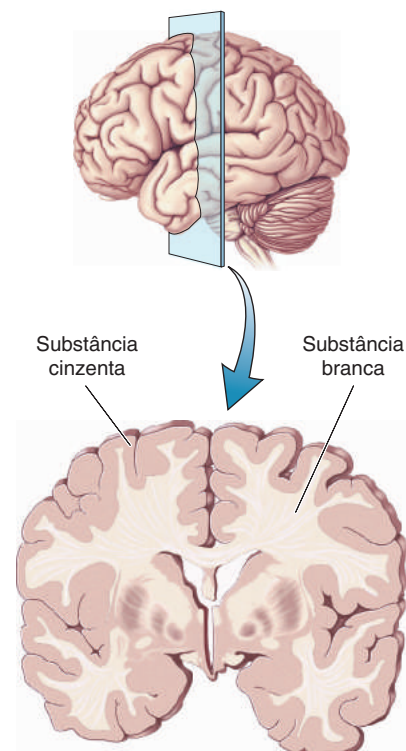
O encéfalo, de acordo com Descartes.

Este desenho apareceu em uma publicação de Descartes, em 1662. Esse autor acreditava que nervos oclos originários dos olhos se projetavam para os ventrículos encefálicos. A mente influenciaria a resposta motora, controlando a glândula pineal (H), que trabalharia como uma válvula, controlando o movimento dos princípios vitais animais através dos nervos, que inflariam os músculos. (Fonte: Finger, 1994, Fig. 2.16.)

comportamento de outros animais, Descartes também pensava que ela não poderia explicar todo o espectro do comportamento *humano*. Ele considerava que, diferente de outros animais, as pessoas possuíam intelecto e uma alma dada por Deus. Assim, Descartes propôs que os mecanismos encefálicos controlariam apenas a parte do comportamento humano que é semelhante ao de outros animais. Capacidades mentais exclusivamente humanas existiriam fora do encéfalo, na “mente”*. Descartes acreditava que a mente era uma entidade espiritual que recebia sensações e comandava os movimentos, comunicando-se com a maquinaria do encéfalo por meio da glândula pineal (Figura 1.5). Hoje, algumas pessoas ainda acreditam que existe um “problema mente-cérebro”, e que de alguma maneira a mente humana é distinta do cérebro**. Contudo, como veremos na Parte III, as modernas pesquisas em neurociências apoiam uma conclusão diferente: a mente tem uma base física, que é o encéfalo.

Felizmente, durante os séculos XVII e XVIII, outros cientistas romperam com o foco tradicional dos ventrículos e começaram a examinar a substância encefálica mais cuidadosamente. Eles observaram, por exemplo, dois tipos de tecido encefálico: a *substância cinzenta* e a *substância branca* (Figura 1.6). Qual relação estrutura-função foi, então, proposta? A substância branca, que tinha continuidade com os nervos do corpo, foi corretamente indicada como contendo as fibras que levam e trazem a informação para a substância cinzenta.

No final do século XVIII, o sistema nervoso havia sido completamente dissecado e sua anatomia geral descrita em detalhes. Reconheceu-se que o sistema nervoso tinha uma divisão central, consistindo no encéfalo e na medula espinhal, e uma divisão periférica, que consistia na rede de nervos que percorrem o corpo (Figura 1.7). Um importante avanço na neuroanatomia veio com a observação de que o mesmo padrão geral de elevações (chamadas de *giros*) e depressões (chamadas de *sulcos* e *fissuras*) pode ser identificado na superfície do encéfalo de todos os indivíduos (Figura 1.8). Esse padrão, que permite a divisão do cérebro em *lobos*, conduziu à especulação de que diferentes funções poderiam estar localizadas nos diferentes giros do encéfalo. O cenário estava armado para a era da localização cerebral.



▲ FIGURA 1.6

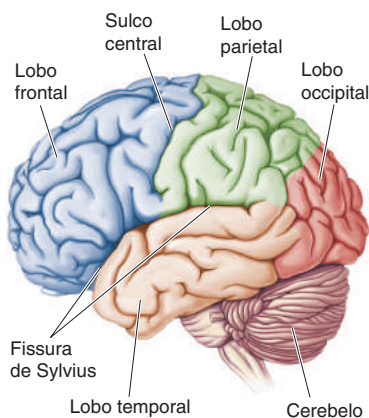
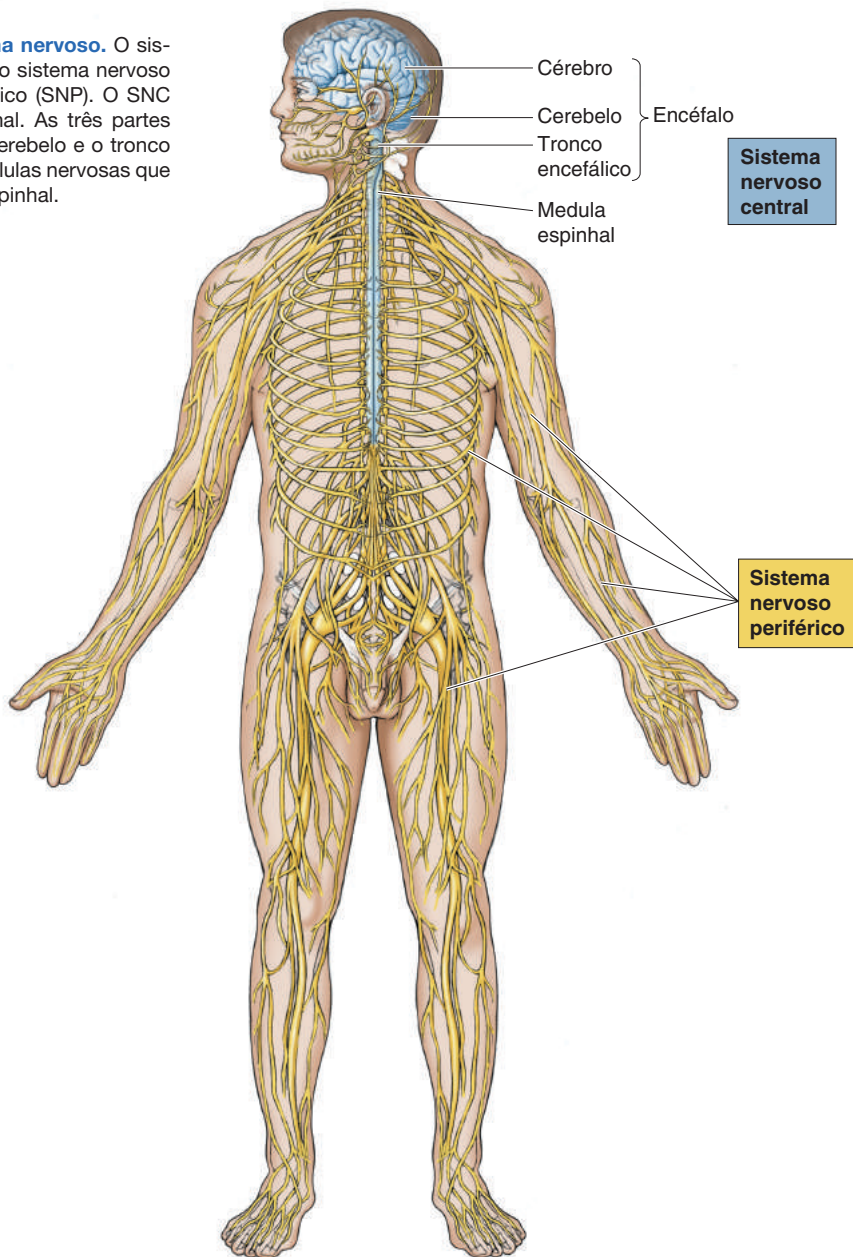
Substância branca e substância cinzenta. O encéfalo humano foi seccionado para revelar os dois tipos de tecido.

*N. de T. Esta posição é chamada de *dualismo cartesiano*.

**N. de T. O “problema mente-corpo”, que os autores descartam de forma muito simplificada, é um tema relevante na filosofia atual, sendo estudado pela área conhecida como *Filosofia da Mente*. Se bem é verdade que grande parte do mistério em torno da natureza material da mente – consistindo principalmente em dificuldades de natureza linguística – já foi respondido pelo avanço da ciência (inclusive pelas chamadas Neurociências Cognitivas), alguns temas, como consciência, imaginação e pensamento abstrato/matemático/lógico, continuam sendo de difícil “tradução” na forma de experimentos científicos palpáveis, e, por isso, nem sempre sua abordagem científica é feita com o devido rigor.

► FIGURA 1.7

Subdivisão anatômica básica do sistema nervoso. O sistema nervoso consiste em duas divisões, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP). O SNC consiste no encéfalo e na medula espinhal. As três partes principais do encéfalo são: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico. O SNP consiste em nervos e células nervosas que se situam fora do encéfalo e da medula espinhal.



▲ FIGURA 1.8

Os lobos do cérebro. Observe a profunda fissura de Sylvius, dividindo o lobo frontal do lobo temporal, e o sulco central, dividindo o lobo frontal do lobo parietal. O lobo occipital situa-se na parte posterior do cérebro. Essas marcas podem ser encontradas em todos os cérebros de seres humanos.

A Visão do Sistema Nervoso no Século XIX

Revisaremos como o sistema nervoso era compreendido no final do século XVIII:

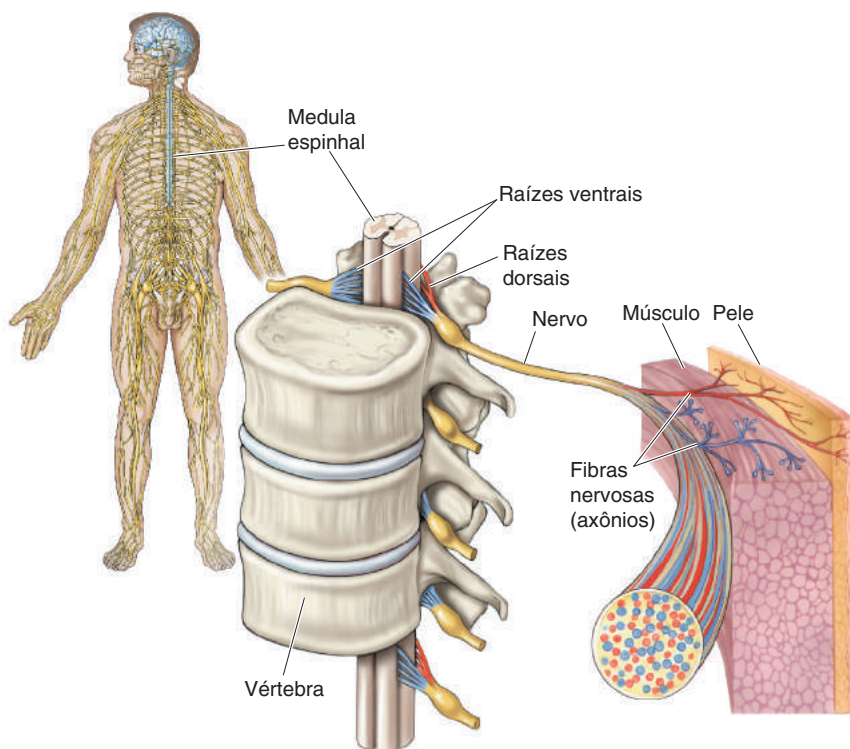
- Lesão no encéfalo pode causar desorganização das sensações, dos movimentos e dos pensamentos, podendo levar à morte.
- O encéfalo se comunica com o corpo através dos nervos.
- O encéfalo apresenta diferentes partes identificáveis e que provavelmente executam diferentes funções.
- O encéfalo opera como uma máquina e segue as leis da natureza.

Durante os cem anos que se seguiram, aprendemos mais sobre as funções do encéfalo do que foi aprendido em todos os períodos anteriores da história. Esse trabalho propiciou a sólida fundamentação sobre a qual se baseiam as neurociências atuais. Agora, veremos quatro ideias-chave que surgiram durante o século XIX.

Nervos como Fios. Em 1751, Benjamin Franklin publicou um panfleto intitulado *Experimentos e Observações em Eletricidade*, que levou a uma nova compreensão dos fenômenos elétricos. Na virada do século, o cientista italiano Luigi Galvani e o biólogo alemão Emil du Bois-Reymond haviam mostrado que os músculos podiam ser movimentados quando os nervos eram estimulados eletricamente, e que o próprio encéfalo podia gerar eletricidade. Essas descobertas finalmente derrubaram a noção de que os nervos se comunicam com o encéfalo pelo movimento de fluidos. O novo conceito era de que os nervos eram como “fios” que conduzem sinais elétricos do e para o encéfalo.

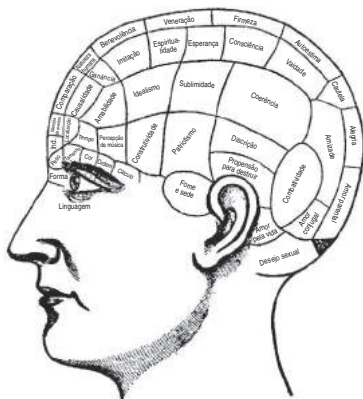
O problema não resolvido era se os sinais responsáveis pelo movimento nos músculos utilizavam os mesmos “fios” que registravam a sensação na pele. Uma comunicação bidirecional por meio dos fios era sugerida pela observação de que, quando um nervo do corpo é cortado, geralmente existe a perda simultânea da sensibilidade e do movimento na região afetada. Entretanto, também se sabia que em cada nervo do corpo há muitos filamentos finos, ou *fibras nervosas*, cada um deles podendo servir como um “fio” individual, carregando informação em diferentes sentidos.

Essa questão foi respondida por volta de 1810, por um médico escocês, Charles Bell, e um fisiologista francês, François Magendie. Um fato anatômico curioso é que, logo antes de se ligarem à medula espinhal, as fibras dividem-se em duas ramificações, ou raízes. A raiz dorsal entra na porção posterior da medula espinhal e a raiz ventral entra na medula mais anteriormente (Figura 1.9). Bell testou a possibilidade de que essas duas raízes espinhais carregassem informações em diferentes sentidos, cortando cada raiz separadamente e observando as consequências em animais experimentais. Ele observou que, cortando somente as raízes ventrais, havia paralisia muscular. Posteriormente, Magendie demonstrou que as raízes dorsais levavam informações sensoriais para a medula espinhal. Bell e Magendie concluíram que, em cada nervo, existia uma mistura de muitos “fios”, alguns deles carregando informação para o encéfalo e para a medula espinhal, e



◀ **FIGURA 1.9**

Nervos espinhais e raízes nervosas espinhais. Trinta e um pares de nervos deixam a medula espinhal para inervar a pele e os músculos. A secção de um nervo espinhal promove a perda da sensação e dos movimentos na região afetada do corpo. As fibras sensoriais que chegam (em vermelho) e as fibras motoras que saem (em azul) se dividem em raízes espinhais nos pontos em que os nervos se ligam à medula espinhal. Bell e Magendie observaram que as raízes ventrais contêm somente fibras motoras, e as raízes dorsais contêm apenas fibras sensoriais.



▲ **FIGURA 1.10**
Um mapa frenológico. De acordo com Gall e seus seguidores, diferentes traços do comportamento humano estariam relacionados com o tamanho de diferentes partes do crânio. (Fonte: Clarke e O'Malley, 1968, Fig. 118.)



▲ **FIGURA 1.11**
Paul Broca (1824-1880). Estudando cuidadosamente o encéfalo de um homem que perdera a capacidade de falar depois de uma lesão cerebral (ver Figura 1.12), Broca convenceu-se de que diferentes funções podiam estar localizadas em diferentes partes do cérebro. (Fonte: Clarke e O'Malley, 1968, Fig. 121.)

outros levando informação para os músculos. Em cada fibra motora ou sensorial, a transmissão se dava exclusivamente em um único sentido. Os dois tipos de fibras aparecem unidos na maior parte da extensão do feixe, mas estão anatômicamente segregados quando entram ou saem da medula espinhal.

Localização de Funções Específicas em Diferentes Partes do Encéfalo. Se diferentes funções estão localizadas em diferentes raízes espinhais, então diferentes funções também poderiam estar localizadas em diferentes regiões do encéfalo. Em 1811, Bell propôs que a origem das fibras motoras era o cerebelo, e o destino das fibras sensoriais era o cérebro.

Como se poderia testar essa proposta? Uma maneira seria usar a mesma estratégia que Bell e Magendie utilizaram para identificar as funções das raízes espinhais: destruir essas partes do encéfalo e testar a ocorrência de déficits motores e sensoriais. Essa abordagem, na qual partes do encéfalo são sistematicamente destruídas para determinar sua função, é denominada *método de ablação experimental*. Em 1823, o estimado fisiologista francês Marie-Jean-Pierre Flourens utilizou esse método em diferentes animais (sobretudo em pássaros) para mostrar que o cerebelo realmente tem um papel na coordenação dos movimentos. Ele também concluiu que o cérebro estava envolvido na percepção sensorial, como Bell e Galeno já haviam sugerido. Diferentemente de seus antecessores, porém, Flourens apoiou suas conclusões em um sólido embasamento experimental.

E o que dizer a respeito das circunvoluções na superfície do encéfalo? Teriam elas também diferentes funções? Essa ideia era irresistível para um jovem estudante de medicina austríaco, chamado Franz Joseph Gall. Acreditando que as saliências na superfície do crânio refletiam circunvoluções na superfície do encéfalo, Gall propôs, em 1809, que a propensão a certos traços de personalidade, como a generosidade, a discrição ou a destrutividade, podia estar relacionada com as dimensões da cabeça (Figura 1.10). Para sustentar sua alegação, Gall e seus seguidores coletaram e mediram cuidadosamente o crânio de centenas de pessoas, representando uma grande variedade de tipos de personalidades, desde os muito talentosos até criminosos psicopatas. Essa nova “ciência”, que relacionava a estrutura da cabeça com traços de personalidade, foi chamada de *frenologia*. Embora as alegações dos frenologistas nunca tenham sido levadas a sério pela comunidade científica, eles realmente tomaram a imaginação popular da época. De fato, um livro-texto de frenologia, publicado em 1827, vendeu mais de 100 mil cópias.

Um dos críticos mais acirrados da frenologia foi Flourens, o mesmo homem que havia demonstrado experimentalmente que o cerebelo e o cérebro realizavam diferentes funções. Suas críticas eram bem fundamentadas. Para começar, o formato do crânio não se correlaciona com o formato do encéfalo. Além disso, Flourens realizou ablações experimentais, mostrando que determinados traços não estão isolados em porções do cérebro especificadas pela frenologia. Flourens também defendia, contudo, que todas as regiões do cérebro participam igualmente de todas as funções cerebrais, uma conclusão que posteriormente se mostrou errônea.

A pessoa a quem é geralmente atribuído o mérito de influenciar a opinião da comunidade científica em relação ao estabelecimento da localização das funções cerebrais foi o neurologista francês Paul Broca (Figura 1.11). Broca foi apresentado a um paciente que compreendia a linguagem, mas era incapaz de falar. Após a morte do paciente, em 1861, Broca examinou cuidadosamente o encéfalo deste e encontrou uma lesão no lobo frontal esquerdo (Figura 1.12). Com base nesse caso e em muitos outros casos semelhantes, Broca concluiu que essa região do cérebro humano era especificamente responsável pela produção da fala.

Experimentos consistentes realizados a seguir ofereceram suporte à ideia da localização das funções cerebrais em animais. Os fisiologistas alemães Gustav Fritsch e Eduard Hitzig mostraram, em 1870, que a aplicação de uma pequena

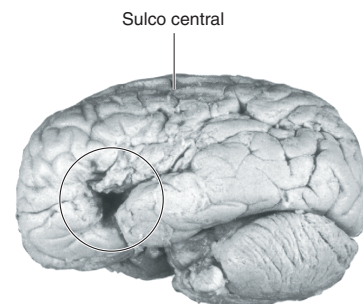
corrente elétrica em uma região circunscrita da superfície cerebral exposta de um cão podia promover movimentos específicos. O neurologista escocês David Ferrier repetiu esse experimento com macacos. Em 1881, ele mostrou que a remoção dessa mesma região do cérebro causava paralisia muscular. Da mesma forma, o fisiologista alemão Hermann Munk, utilizando o método da ablação experimental, apresentou evidências de que o lobo occipital do cérebro estava envolvido especificamente na visão.

Como veremos na Parte II deste livro, hoje sabemos que existe uma clara divisão de trabalho no cérebro, com diferentes partes realizando funções bem distintas. O mapa atual da divisão de funções cerebrais rivaliza mesmo com o mais elaborado dos mapas produzidos pelos frenologistas. A grande diferença é que, ao contrário dos frenologistas, os cientistas de hoje exigem evidências experimentais sólidas antes de atribuir uma função a uma porção do encéfalo. Ainda assim, Gall parece ter tido, em parte, uma ideia geral correta. É natural nos questionarmos por que Flourens, o pioneiro da localização das funções cerebrais, foi levado a crer que o cérebro agia como um todo e não podia ser subdividido. Esse talentoso experimentalista pode ter perdido a ocasião de observar a localização cerebral por muitas diferentes razões, mas parece claro que uma das razões era seu desdém visceral por Gall e pela frenologia. Ele não podia concordar nem remotamente com Gall, a quem considerava um lunático. Isso nos recorda que a ciência, para o melhor ou para o pior, era e ainda é um tema sujeito tanto aos dons quanto às fraquezas da natureza humana.

A Evolução do Sistema Nervoso. Em 1859, o biólogo inglês Charles Darwin (Figura 1.13) publicou *A Origem das Espécies*. Esse trabalho seminal articula uma teoria da evolução: cada espécie de organismo evoluiu de um ancestral comum. De acordo com essa teoria, as diferenças entre espécies surgem por um processo que Darwin denominou *seleção natural*. Como resultado do mecanismo de reprodução, os traços físicos dos filhos algumas vezes são diferentes dos traços de seus pais. Se esses traços assegurarem uma vantagem para a sobrevivência, a própria prole apresentará maior probabilidade de sobreviver e reproduzir, assim aumentando as chances de que os traços vantajosos sejam passados para as próximas gerações. Ao longo de várias gerações, esse processo levou ao desenvolvimento de traços que distinguem as espécies hoje: nadadeiras nas focas, patas nos cães, mãos nos guaxinins, e assim por diante. Essa simples compreensão revolucionou a biologia. Hoje, evidências científicas em muitos campos, da antropologia à genética molecular, apoiam de forma esmagadora a teoria da evolução pela seleção natural.

Darwin incluiu o comportamento entre os traços herdados que poderiam evoluir. Por exemplo, ele observou que muitas espécies de mamíferos apresentam as mesmas reações quando amedrontadas: aumento das pupilas dos olhos, aumento dos batimentos cardíacos, piloereção. Isso é verdadeiro para o ser humano assim como para o cão. Para Darwin, as similaridades nesse padrão de resposta indicavam que essas diferentes espécies evoluíram de um ancestral comum, que possuía o mesmo traço de comportamento, o qual era vantajoso, presumivelmente porque facilitava a fuga de predadores. Como o comportamento reflete a atividade do sistema nervoso, podemos inferir que os mecanismos encefálicos que formam a base dessa reação de medo devem ser similares, se não idênticos, entre as espécies.

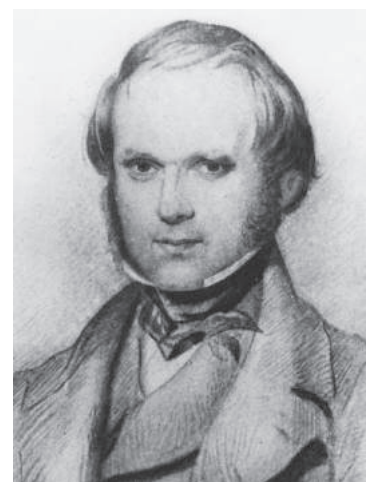
A ideia de que o sistema nervoso de diferentes espécies evoluiu de ancestrais comuns e que, portanto, pode apresentar mecanismos comuns é o racional para relacionar os resultados em experimentos em animais com os realizados em seres humanos. Por exemplo, muitos dos detalhes da condução do impulso elétrico ao longo de fibras nervosas foram descobertos primeiro na lula, mas hoje se sabe que se aplicam igualmente para seres humanos. Grande parte dos



▲ FIGURA 1.12

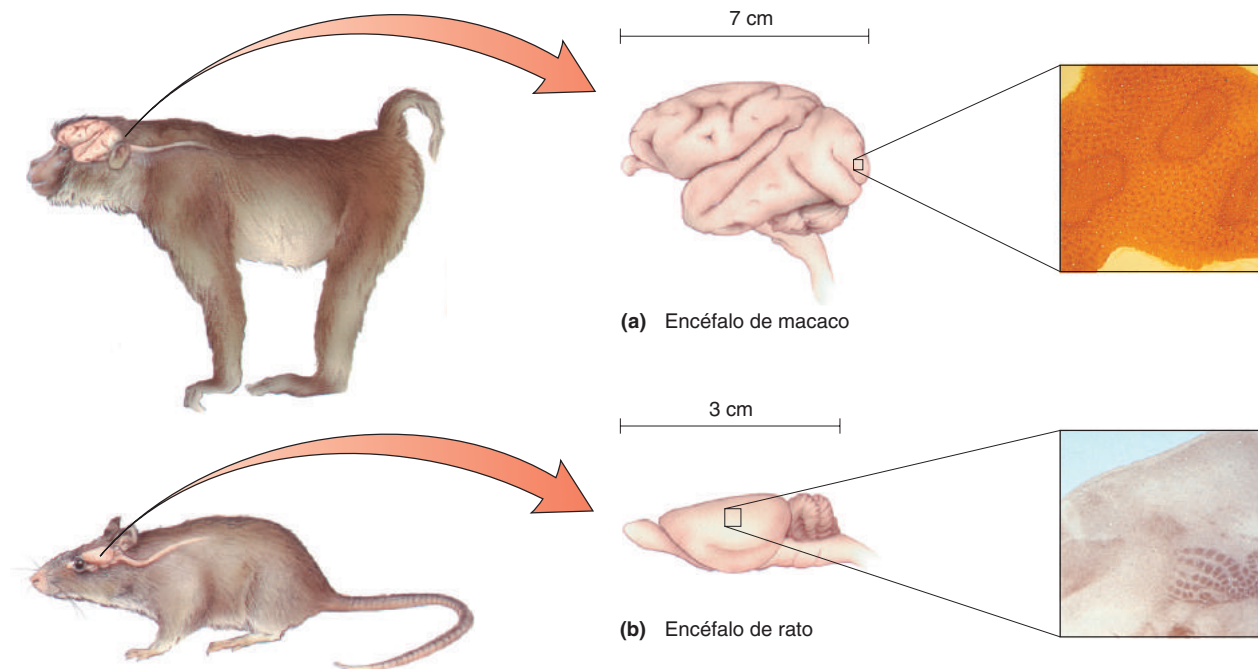
O encéfalo que convenceu Broca da localização de funções no cérebro.

Esse é o encéfalo preservado de um paciente que perdeu a capacidade de falar antes de morrer, em 1861. A lesão que produziu esse déficit está indicada no círculo. (Fonte: Corsi, 1991, Fig. III, 4.)



▲ FIGURA 1.13

Charles Darwin (1809-1882). Darwin propôs a Teoria da Evolução, explicando que as espécies evoluem por um processo de seleção natural. (Fonte: Arquivo Bettman.)



▲ FIGURA 1.14

Diferentes especializações encefálicas em macacos e ratos. (a) O encéfalo de um macaco *rhesus* possui um senso de visão bastante evoluído. A região no quadro em destaque recebe informações dos olhos. Quando essa região é seccionada e corada para que se possa visualizar o tecido metabolicamente ativo, um mosaico de “bolhas” aparece. Os neurônios dentro das bolhas são especializados para a análise de cores no mundo visual. (b) O encéfalo de um rato possui um senso tátil altamente evoluído na face. A região no quadro em destaque recebe informação das vibrissas. Quando essa região é seccionada e corada para mostrar a localização dos neurônios, um mosaico de “barris” aparece. Cada barril é especializado em receber sinais de uma única vibrissa na face do rato. (As fotomicrografias são cortesia do Dr. S.H.C. Hendry.)

neurocientistas atuais usa *modelos animais* para examinar processos que eles querem compreender em seres humanos. Por exemplo, os ratos mostram claros sinais de dependência química se lhes for dada a chance de autoadministrarem cocaína repetidamente. Como consequência, ratos são excelentes modelos para estudos que visam compreender como as drogas psicoativas exercem seus efeitos sobre o sistema nervoso.

Em contrapartida, muitos traços comportamentais são altamente especializados para o ambiente (ou nicho) que uma espécie ocupa. Por exemplo, macacos que saltam de galho em galho têm um sentido de visão muito apurado, ao passo que ratos andando furtivamente em túneis subterrâneos têm uma visão fraca, mas um tato altamente desenvolvido por meio de suas vibrissas. Essas adaptações se refletem na estrutura e nas funções do encéfalo de cada espécie. Comparando as especializações dos encéfalos de diferentes espécies, os neurocientistas foram capazes de identificar quais partes do encéfalo eram responsáveis pelas diferentes funções comportamentais. Exemplos em macacos e ratos são mostrados na Figura 1.14.

O Neurônio: A Unidade Funcional Básica do Encéfalo. O refinamento do microscópio no início do século XIX proporcionou aos cientistas sua primeira oportunidade de examinar tecidos animais em magnificações maiores. Em 1839, o zoólogo alemão Theodor Schwann propôs aquilo que viria a ser conhecido como *teoria celular*: todos os tecidos são compostos por unidades microscópicas, denominadas *células*.

Embora as células no encéfalo tenham sido identificadas e descritas, na época ainda havia controvérsia e era discutido se a “célula nervosa” individual

era de fato a unidade básica para a função encefálica. As células nervosas comumente têm um determinado número de projeções ou processos finos, que se estendem a partir de um corpo celular central (Figura 1.15). Inicialmente, os cientistas não eram capazes de decidir se os processos de células diferentes se fundiam, como fazem os vasos sanguíneos no sistema circulatório. Se eles se fundissem, o termo “rede nervosa” de células neurais conectadas poderia representar a unidade elementar da função encefálica.

O Capítulo 2 apresenta uma breve história de como essa questão foi resolvida. É suficiente dizer que, por volta de 1900, a célula nervosa individual, hoje chamada de *neurônio*, foi reconhecida como a unidade funcional básica do sistema nervoso.

AS NEUROCIÊNCIAS HOJE

A história moderna das neurociências ainda está sendo escrita, e suas descobertas, até aqui, formam a base deste livro. Serão discutidas as descobertas mais recentes nos próximos capítulos. Antes, porém, veremos como a pesquisa em neurociências é conduzida atualmente e a razão pela qual ela é tão importante para a sociedade.

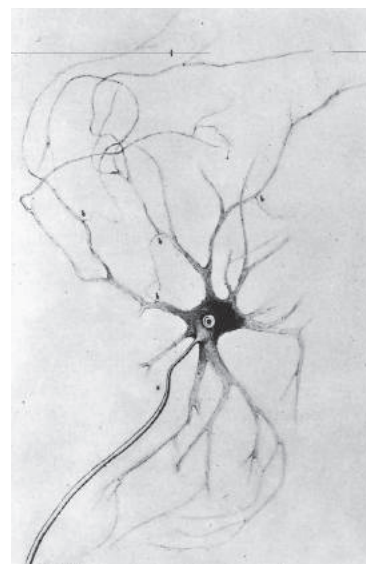
Níveis de Análise

A história demonstrou claramente que compreender como o encéfalo funciona é um grande desafio. Para reduzir a complexidade do problema, os neurocientistas o fragmentaram em pedaços menores para uma análise sistemática experimental. Isso é denominado *abordagem reducionista*. O tamanho da unidade de estudo define aquilo que é frequentemente denominado *nível de análise*. Em ordem ascendente de complexidade, esses níveis são: molecular, celular, de sistemas, comportamental e cognitivo.

Neurociências Moleculares. O encéfalo tem sido considerado a mais complexa porção de matéria no universo. A matéria encefálica consiste em uma fantástica variedade de moléculas, muitas das quais são exclusivas do sistema nervoso. Essas diferentes moléculas têm diferentes papéis, os quais são cruciais para a função do encéfalo: mensageiros que permitem aos neurônios comunicarem-se uns com os outros, sentinelas que controlam quais materiais podem entrar ou sair dos neurônios, guias que direcionam o crescimento neuronal, arquivistas de experiências passadas. O estudo do encéfalo nesse nível mais elementar é realizado pelas *neurociências moleculares*.

Neurociências Celulares. O próximo nível de análise é constituído pelas neurociências celulares, que abordam o estudo de como todas essas moléculas trabalham em conjunto para conferir aos neurônios* suas propriedades especiais. Entre as perguntas formuladas nesse nível temos: quantos diferentes tipos de neurônios existem e como eles diferem em suas funções? Como os neurônios influenciam outros neurônios? Como os neurônios se interconectam durante o desenvolvimento fetal? Como os neurônios realizam as suas computações?

Neurociências de Sistemas. Constelações de neurônios formam circuitos complexos que realizam uma função em comum, como a visão ou o movimento voluntário. Assim, podemos falar no “sistema visual” e no “sistema motor”, cada um possuindo seus próprios circuitos dentro do encéfalo. Nesse nível de análise, chamado de *neurociências de sistemas*, os neurocientistas estudam como diferentes circuitos neurais analisam a informação sensorial, formam percepções do mundo externo, tomam decisões e executam movimentos.



▲ FIGURA 1.15

Um desenho antigo de uma célula nervosa. Publicado em 1865, este desenho do anatomista alemão Otto Deiters mostra uma célula nervosa, ou neurônio, e suas muitas projeções, denominadas *neuritos*. Por um tempo, acreditou-se que os neuritos de diferentes neurônios podiam se fundir, como os vasos sanguíneos do sistema circulatório. Agora, sabemos que os neurônios são entidades distintas, que se comunicam utilizando sinais químicos e elétricos. (Fonte: Clarke e O'Malley, 1968, Fig. 16.)

*N. de T. E às células gliais, que, junto com os neurônios, são as duas principais classes celulares no encéfalo (ver Capítulo 2).

Neurociências Comportamentais. Como os sistemas neurais trabalham juntos para produzir comportamentos integrados? Por exemplo, existem diferentes sistemas para executar diferentes formas de memória? Onde, no encéfalo, agem as drogas que alteram a mente e qual é a contribuição normal desses sistemas para a regulação do humor e do comportamento? Quais sistemas neurais são responsáveis pelos comportamentos específicos de cada gênero? Onde são criados os sonhos e o que eles revelam? Essas são questões estudadas pelas neurociências comportamentais.

Neurociências Cognitivas. Talvez o maior desafio das neurociências seja a compreensão dos mecanismos neurais responsáveis pelos níveis mais elevados de atividade mental humana, como a consciência, a imaginação e a linguagem. Pesquisas nesse nível, chamadas de *neurociências cognitivas*, estudam como a atividade do encéfalo cria a mente.

Os Neurocientistas

“Neurocientista” é uma designação que soa tão impressionante quanto “cientista espacial”. No entanto, todos nós, como você, já fomos estudantes um dia. Por algum motivo – talvez porque quiséssemos saber a razão pela qual nossa visão era fraca, ou porque algum familiar tenha perdido a fala após um acidente vascular encefálico (AVE) –, começamos a compartilhar de um desejo de saber como funciona o encéfalo. Talvez você também venha a compartilhar conosco esse desejo.

Ser um neurocientista é muito gratificante, mas não é algo fácil de alcançar; são necessários muitos anos de treinamento. Pode-se começar ajudando a realizar pesquisas em um laboratório de pesquisa durante ou após a faculdade e, então, seguir para a pós-graduação e obter um título de mestre ou doutor (ou ambos). Em geral, isso é seguido por anos de pós-doutorado, nos quais se aprendem novas técnicas ou maneiras de pensar, sob a supervisão de um neurocientista estabelecido. Por fim, o “jovem” neurocientista está pronto para iniciar seu trabalho em uma universidade, instituto ou hospital.

De maneira geral, a pesquisa em neurociências (assim como os neurocientistas) pode ser dividida em três tipos: *clínica*, *experimental** e *teórica*. A pesquisa clínica é principalmente conduzida por médicos. As principais especialidades médicas dedicadas ao sistema nervoso humano são: a neurologia, a psiquiatria, a neurocirurgia e a neuropatologia (Tabela 1.1). Muitos dos que conduzem as pesquisas clínicas continuam a tradição de Broca, tentando deduzir as funções das várias regiões do encéfalo a partir dos efeitos comportamentais de lesões. Outros conduzem estudos para verificar os riscos e os benefícios de novos tipos de tratamento.

Apesar do óbvio valor da pesquisa clínica, os fundamentos de todos os tratamentos médicos do sistema nervoso foram, e continuam sendo, baseados nas

*N. de T. Respectivamente referindo-se às ciências aplicada (“clínica”) e básica (“experimental”).

TABELA 1.1 Especialidades Médicas Associadas ao Sistema Nervoso

Especialista	Descrição
Neurologista	Um médico treinado para diagnosticar e tratar de doenças do sistema nervoso
Psiquiatra	Um médico treinado para diagnosticar e tratar transtornos do humor e do comportamento
Neurocirurgião	Um médico treinado para realizar cirurgia em encéfalo e medula espinhal
Neuropatologista	Um médico ou outro profissional treinado para reconhecer as alterações no tecido nervoso que resultam de patologias

TABELA 1.2 Tipos de Neurocientistas Experimentais

Tipo	Descrição
Neurobiólogo do desenvolvimento	Analisa o desenvolvimento e a maturação do encéfalo
Neurobiólogo molecular	Usa o material genético dos neurônios para compreender a estrutura e a função das moléculas no encéfalo
Neuroanatomista	Estuda a estrutura do sistema nervoso
Neuroquímico	Estuda a química do sistema nervoso
Neuroetólogo	Estuda as bases neurais de comportamentos animais específicos de cada espécie no seu hábitat natural
Neurofarmacologista	Examina os efeitos de fármacos sobre o sistema nervoso
Neurofisiologista	Mede a atividade elétrica do sistema nervoso
Psicobiólogo (Psicólogo biológico, Psicólogo fisiológico)	Estuda as bases biológicas do comportamento
Psicofísico	Avalia quantitativamente as capacidades de percepção

neurociências experimentais (ou básicas), as quais podem ser realizadas por médicos ou doutores em ciências, não necessariamente formados em medicina. As abordagens experimentais utilizadas para se estudar o encéfalo são tão amplas que incluem quase qualquer metodologia concebível. As neurociências são altamente interdisciplinares; expertise em uma determinada metodologia, contudo, pode diferenciar um neurocientista de outro. Desse modo, há *neuroanatomistas*, que usam microscópios sofisticados para traçar conexões no encéfalo; *neurofisiologistas*, que utilizam eletrodos para avaliar a atividade elétrica no encéfalo; *neurofarmacologistas*, que utilizam fármacos para estudar a química da função encefálica; *neurobiólogos moleculares*, que sondam o material genético dos neurônios, buscando informações acerca da estrutura das moléculas no encéfalo; e assim por diante. A Tabela 1.2 lista alguns dos tipos de neurocientistas experimentais.

A neurociência teórica é uma disciplina relativamente jovem, na qual os pesquisadores utilizam ferramentas matemáticas e computacionais para compreender o encéfalo em todos os níveis de análise. Na tradição da física, os neurocientistas teóricos tentam extrair um sentido das vastas quantidades de dados gerados pelos cientistas experimentalistas, com o objetivo de ajudar a focar os experimentos em questões de maior relevância e estabelecer os princípios matemáticos da organização do sistema nervoso.

O Processo Científico

Neurocientistas de todas as disciplinas se esforçam para estabelecer fatos a respeito do sistema nervoso. Independentemente do nível de análise que escolham, eles trabalham de acordo com o método científico, que consiste em quatro etapas essenciais: observação, replicação, interpretação e verificação.

Observação. As observações são geralmente realizadas durante experimentos desenhados para testar determinada hipótese. Bell, por exemplo, hipotetizou que as raízes ventrais continham as fibras nervosas que controlavam os músculos. Para testar essa ideia, ele realizou o experimento no qual seccionou essas fibras e observou se resultava alguma paralisia muscular ou não. Outros tipos de observação derivam de um atento olhar ao mundo a nosso redor, ou da introspecção, ou de casos clínicos de seres humanos. Por exemplo, as observações cuidadosas de Broca o levaram a correlacionar uma lesão no lobo frontal esquerdo com a perda da capacidade de falar.

Replicação. Qualquer observação, seja experimental ou clínica, deve ser replicada. Replicação simplesmente quer dizer repetir o experimento em diferentes

indivíduos ou fazer observação similar em diferentes pacientes, tantas vezes quantas forem necessárias para se descartar a possibilidade de que o fato observado tenha ocorrido apenas por acaso.

Interpretação. Uma vez que o cientista acredite que a observação é correta, ele a interpreta. A interpretação depende do estado de conhecimento (ou ignorância) naquele momento histórico e das noções pré-concebidas que o cientista tenha. As interpretações, portanto, nem sempre resistem ao teste do tempo. Por exemplo, no momento em que fez sua observação, Flourens não sabia que o cérebro de um pássaro era fundamentalmente diferente do de um mamífero. Assim, ele concluiu erroneamente, a partir de ablações experimentais em pássaros, que não existia a localização de certas funções no cérebro de mamíferos. Além disso, como dissemos antes, seu profundo desprezo por Gall certamente influenciou essa interpretação. A questão é que a interpretação correta frequentemente não é feita até muito tempo depois das observações originais. De fato, grandes avanços às vezes ocorrem quando antigas observações são reinterpretadas sob uma nova luz.

Verificação. A última etapa do processo científico é a verificação. Essa etapa é distinta da replicação que o pesquisador original realizou. A verificação significa que a observação é suficientemente robusta para que qualquer cientista competente, ao seguir precisamente os protocolos do observador original, poderá reproduzi-la. Em geral, uma verificação bem-sucedida significa que a observação é aceita como fato. Entretanto, nem todas as observações podem ser verificadas, algumas vezes, devido a imprecisões no artigo original ou a uma replicação insuficiente. Contudo, geralmente insucessos na verificação se devem ao fato de que inúmeras variáveis adicionais, como a temperatura ou a hora do dia, contribuíram para o resultado original. Assim, o processo de verificação, se afirmativo, estabelece novos fatos científicos e, se negativo, sugere novas interpretações para a observação original.

Ocasionalmente, lemos na imprensa leiga o relato de algum caso de “fraude científica”. Os pesquisadores precisam competir duramente por fundos de pesquisa limitados e sofrem considerável pressão para “publicar ou morrer”. Por conveniência, uns poucos pesquisadores publicaram “observações” que, de fato, nunca foram feitas. Esses casos de fraude, porém, são raros, graças à própria natureza do método científico. Em pouco tempo, outros cientistas percebem que são incapazes de verificar a observação fraudulenta e questionam como ela pode ter sido feita. O fato de este livro ter sido preenchido com tanto conhecimento acerca do sistema nervoso testemunha o valor do processo científico.

O Uso de Animais na Pesquisa em Neurociências

A maior parte do que sabemos sobre o sistema nervoso vem de experimentos realizados com animais. Na maioria dos casos, os animais são mortos para que o encéfalo possa ser examinado pela neuroanatomia, neurofisiologia e/ou neuroquímica. O fato de que os animais são sacrificados para o conhecimento humano levanta questões a respeito da ética da pesquisa com animais.

Os Animais. Inicialmente, coloquemos o assunto em perspectiva histórica. Ao longo da história, os seres humanos consideraram os animais e os seus produtos como fontes renováveis de recursos que podem ser utilizados para alimento, vestimenta, transporte, recreação, esporte e companhia. Os animais utilizados para pesquisa, educação e testes foram sempre uma pequena fração daqueles utilizados para outros propósitos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o número de animais utilizados em todos os tipos de pesquisa biomédica é muito pequeno, se comparado ao número de animais mortos para servirem de alimento. O número usado especificamente para a pesquisa em neurociências, por sua vez, é muito menor.

Experimentos em neurociências são conduzidos utilizando várias espécies diferentes, desde caramujos até macacos. Em geral, a escolha da espécie é ditada pela questão sob investigação, o nível de análise e o grau em que o conhecimento a ser gerado pode ser relacionado com seres humanos. Via de regra, quanto mais básico for o processo sob investigação, mais distante poderá ser o animal escolhido em sua relação evolutiva com seres humanos. Assim, experimentos que buscam compreender a base molecular da condução do impulso nervoso podem ser realizados em uma espécie tão distinta de nós quanto a lula. Por outro lado, compreender as bases neurais do movimento e dos distúrbios de percepção em seres humanos requer experimentos em espécies mais próximas de nós, como o macaco. Hoje, mais da metade dos animais utilizados para pesquisa nas neurociências são roedores – ratos ou camundongos –, criados especificamente para esse propósito.

Bem-estar dos Animais. No mundo desenvolvido, a maioria dos adultos instruídos se preocupa com o bem-estar dos animais. Os neurocientistas compartilham dessa preocupação e trabalham para garantir que os animais sejam bem tratados. A sociedade, contudo, nem sempre valorizou o bem-estar dos animais, como se reflete em algumas das práticas científicas do passado. Por exemplo, nos seus experimentos do início do século XIX, Magendie utilizou filhotes de cachorro sem anestesia (tendo sido posteriormente criticado por essa prática pelo seu rival científico, Bell). Felizmente, uma maior consciência da importância do bem-estar dos animais levou a melhorias significativas na maneira como são tratados os animais na pesquisa biomédica.

Hoje, os neurocientistas aceitam certas responsabilidades morais pelos animais experimentais:

1. Animais são utilizados somente para experimentos necessários, que possibilitem avanços no conhecimento do sistema nervoso.
2. Todos os procedimentos necessários para minimizar a dor e o estresse experimentados pelo animal (uso de anestésicos, analgésicos, etc.) são realizados.
3. Todas as possíveis alternativas ao uso de animais são consideradas.

O cumprimento desse código de ética é monitorado de diferentes maneiras. Primeiro, as propostas de pesquisa devem passar previamente por um crivo realizado pelo Institutional Animal Care and Use Comittee (IACUC)*, o que é obrigatório por lei federal nos Estados Unidos**. Os membros dessa comissão incluem um veterinário, cientistas de outras disciplinas e representantes leigos da comunidade. Após passar pela revisão do IACUC, as propostas são avaliadas quanto ao mérito científico por um grupo de neurocientistas reconhecidos. Esse passo garante que somente aqueles projetos que valham a pena sejam realizados. Então, quando os neurocientistas submetem suas observações para publicação em periódicos especializados, os artigos são cuidadosamente revisados por outros neurocientistas para avaliação tanto do mérito científico quanto dos cuidados para com o bem-estar animal. Problemas com qualquer um desses itens podem levar à rejeição do trabalho, o que, por sua vez, pode acarretar a perda do financiamento para aquele projeto de pesquisa. Além desses procedimentos de monitoramento, leis federais estabelecem normas estritas para os cuidados e o condicionamento de animais de laboratório.

Direitos dos Animais. A maioria das pessoas aceita a necessidade da experimentação em animais para o avanço do conhecimento, desde que seja realizada de maneira cuidadosa e com o devido respeito ao bem-estar animal. Entretanto, uma minoria ruidosa e bastante violenta quer a abolição total do uso de

*N. de T. No Brasil, Comissão de Ética no Uso de Animais de Experimentação (CEUA).

**N. de T. No Brasil, a lei Arouca, de 8 de outubro de 2008, também estabelece essas mesmas obrigações.

animais para propósitos humanos, incluindo a experimentação. Essas pessoas apoiam uma posição filosófica, frequentemente denominada *direitos animais*. De acordo com esse modo de pensar, os animais têm os mesmos direitos legais e morais que os seres humanos.

Se você ama os animais, é possível que simpatize com esse ponto de vista. Considere, porém, as seguintes questões: você seria capaz de privar-se e à sua família de procedimentos médicos que foram desenvolvidos usando animais? A morte de um camundongo é equivalente à morte de um ser humano? Ter um animal de estimação seria a mesma coisa que a escravidão? Comer carne seria o equivalente moral do assassinato? Você acha que é eticamente incorreto matar um porco para salvar uma criança? Controlar a população de roedores nos esgotos ou de baratas em sua casa equivale moralmente ao Holocausto? Se a sua resposta é não para alguma destas questões, então você não se encaixa na filosofia dos direitos dos animais. *Bem-estar animal* – uma preocupação que todas as pessoas responsáveis compartilham – não deve ser confundido com “direitos dos animais”.

Ativistas dos direitos dos animais têm combatido intensamente a pesquisa com animais, algumas vezes com sucesso alarmante. Eles têm manipulado a opinião pública com repetidas alegações de crueldade nos experimentos com animais, que são distorcidas de forma grosseira ou simplesmente falsa. Vandalismo tem sido praticado em laboratórios, destruindo anos de dados científicos obtidos com muito trabalho e centenas de milhares de dólares em equipamentos (pagos pelos contribuintes). Com ameaças de violência, eles têm levado muitos pesquisadores a abandonar a ciência.

São os animais que você não vê que ajudaram esta menina a se recuperar.



Recentemente, uma técnica cirúrgica aperfeiçoada em animais foi utilizada para remover um tumor maligno do encéfalo de uma garotinha. Perdemos alguns animais de laboratório. Contudo, veja o que nós salvamos.

► **FIGURA 1.16**
Nossa dívida para com a pesquisa em animais. Este cartaz contra-argumenta as propostas de ativistas dos direitos dos animais, conscientizando o público dos benefícios da pesquisa em animais. (Fonte: Foundation for Biomedical Research.)

TABELA 1.3 Alguns dos Principais Distúrbios do Sistema Nervoso

Doença	Descrição
Doença de Alzheimer	Doença degenerativa progressiva do encéfalo, caracterizada por demência e sempre fatal
Autismo	Um distúrbio que surge no início da infância, caracterizado por prejuízos na comunicação e nas interações sociais e comportamentos restritivos e repetitivos
Paralisia cerebral	Um distúrbio motor causado por lesão cerebral antes, durante ou logo após o nascimento
Depressão	Grave transtorno do humor, caracterizado por insônia, perda do apetite e sentimento de abatimento
Epilepsia	Condição caracterizada por distúrbios periódicos da atividade elétrica cerebral, que podem levar a convulsões, perda da consciência e distúrbios sensoriais
Esclerose múltipla	Doença progressiva que afeta a condução nervosa, caracterizada por episódios de fraqueza, perda de coordenação e distúrbio da fala
Doença de Parkinson	Doença progressiva do encéfalo que leva à dificuldade em iniciar movimentos voluntários
Esquizofrenia	Grave transtorno psicótico, caracterizado por ilusões, alucinações e comportamento bizarro
Lesão espinhal	Perda da sensibilidade e dos movimentos, devido a uma lesão traumática na medula espinhal
Acidente vascular encefálico	Perda da função encefálica, causada por interrupção do suprimento sanguíneo, geralmente levando a déficit sensorial, motor ou cognitivo permanente

Felizmente, isso está mudando. Graças ao esforço de um razoável número de pessoas, cientistas e não cientistas, essas falsas alegações dos extremistas têm sido expostas, e os benefícios para a humanidade das pesquisas com animais têm sido mostrados (Figura 1.16). Considerando-se o elevado custo, em termos de sofrimento humano, resultante de distúrbios do sistema nervoso, os neurocientistas assumiram a posição de que é nossa responsabilidade usar, de maneira sábia, todos os recursos que a natureza proporciona, incluindo os animais, para obter o conhecimento de como o encéfalo funciona na saúde e na doença.

O Custo da Ignorância: Distúrbios do Sistema Nervoso

A moderna pesquisa em neurociências é cara, mas o custo da ignorância acerca do funcionamento do encéfalo é muito maior. A Tabela 1.3 lista alguns dos distúrbios que afetam o sistema nervoso. É provável que sua família tenha sofrido o impacto de uma ou mais dessas doenças. Analisaremos algumas delas, a fim de verificar seus efeitos sobre a sociedade.

A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são ambas caracterizadas por degeneração progressiva de determinados neurônios no encéfalo. A doença de Parkinson, que resulta em um prejuízo incapacitante do movimento voluntário, afeta atualmente mais de 500 mil norte-americanos*. A doença de Alzheimer leva à demência, um estado de confusão caracterizado pela perda da capacidade de aprender novas informações e de recordar conhecimentos previamente adquiridos. Estima-se que a demência afete 18% das pessoas acima de 85 anos**. O número de norte-americanos com demência totaliza mais de 4 milhões. De fato, é reconhecido, hoje, que a demência não é um des-

*Dados do National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Estados Unidos "Parkinson's Disease Background", 18 de outubro de 2004.

**Dados do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública. "Aproximadamente 5% dos idosos relatam um ou mais distúrbios cognitivos." Março de 2011.

fecho inevitável do envelhecimento, como se acreditava anteriormente, mas um sinal de uma doença encefálica. A doença de Alzheimer progride sem piedade, roubando de suas vítimas primeiro suas mentes, depois o controle sobre as funções básicas corporais e, por fim, suas vidas; a doença é sempre fatal. Nos Estados Unidos, o custo anual para os cuidados de pessoas com demência é maior que 100 bilhões de dólares, e continua crescendo a uma velocidade alarmante.

A depressão e a esquizofrenia são transtornos do humor e do pensamento. A depressão é caracterizada por sentimentos esmagadores de derrota, baixa autoestima e culpa. Mais de 30 milhões de norte-americanos irão, em algum momento de suas vidas, experimentar um episódio de depressão maior. A depressão é a principal causa de suicídio, com mais de 30 mil mortes a cada ano nos Estados Unidos*.

A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave, caracterizado por delírios, alucinações e comportamento anormal. Em geral, a doença inicia no começo da vida produtiva – adolescência e começo da vida adulta –, podendo persistir por toda a vida. Mais de 2 milhões de norte-americanos sofrem de esquizofrenia. O Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH) estima que transtornos mentais, como a depressão e a esquizofrenia, custam aos Estados Unidos mais de 150 bilhões de dólares por ano.

O acidente vascular encefálico (AVE) é a quarta causa de morte nos Estados Unidos. As vítimas de AVE que não vão ao óbito, mais de meio milhão de pessoas a cada ano, têm grande probabilidade de ficarem permanentemente incapacitadas. O custo anual do AVE nos Estados Unidos é de 54 bilhões de dólares**.

A dependência de álcool ou de drogas afeta quase todas as famílias nos Estados Unidos. O custo, em termos de tratamento, perda de salários e outras consequências excedem os 600 bilhões de dólares por ano***.

Esses poucos exemplos ilustram apenas a superfície do problema. *Mais norte-americanos são hospitalizados com distúrbios neurológicos e transtornos mentais do que com qualquer outro grupo importante de doenças, incluindo doenças cardíacas e câncer.*

Os custos econômicos das disfunções encefálicas são enormes, mas perdem importância se comparados com o custo emocional que atinge as vítimas e suas famílias. A prevenção e o tratamento das doenças mentais requerem a compreensão da função normal do encéfalo, e esse conhecimento básico é o escopo das neurociências. A pesquisa em neurociências já contribuiu para o desenvolvimento de tratamentos efetivamente melhores para a doença de Parkinson, para a depressão e para a esquizofrenia. Novas estratégias estão sendo testadas para se recuperar neurônios que estão morrendo em pacientes com a doença de Alzheimer e naqueles que sofreram AVE. Grande progresso tem sido alcançado na compreensão de como as drogas e o álcool afetam o encéfalo e como levam à dependência. O material deste livro demonstra que se sabe muito sobre a função do encéfalo. No entanto, o que sabemos é insignificante se comparado àquilo que ainda temos de aprender.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As fundações históricas das neurociências foram lançadas por muitas pessoas, ao longo de muitas gerações. Hoje, homens e mulheres estão trabalhando em todos os níveis de análise, utilizando todos os tipos de tecnologia para trazer alguma luz ao estudo do encéfalo. Os frutos desse trabalho formam a base deste livro.

*Dados do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos. "Suicide in the U.S.: Statistics and Prevention", 27 de setembro de 2010.

**Associação Americana do Coração. "Impact of Stroke (Stroke Statistics)", 1 de maio de 2012.

***Dados dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, Instituto Nacional de Abuso de Drogas, Estados Unidos. "DrugFacts: Understanding Drug Abuse and Addiction." Março de 2011.

O objetivo das neurociências é compreender como o sistema nervoso funciona. Muitas percepções importantes podem ser adquiridas a partir de um “ponto de vista” externo ao cérebro e à própria cabeça. Uma vez que a atividade cerebral se reflete no comportamento, registros comportamentais cuidadosos nos informam acerca das capacidades e limitações da função encefálica. Modelos de computador que reproduzem as propriedades computacionais do encéfalo podem ajudar a compreender como essas propriedades se desenvolveram. Do escalpo, podemos medir ondas cerebrais que nos dizem algo a respeito da atividade elétrica de diferentes partes do encéfalo durante diversos estados comportamentais. Novas técnicas computadorizadas de neuroimagem permitem aos pesquisadores examinarem a estrutura do encéfalo vivo, dentro do crânio. Utilizando métodos ainda mais sofisticados de imagem, estamos começando a ver quais as diferentes regiões do encéfalo humano que se tornam ativas em diferentes condições. Entretanto, nenhum desses métodos não invasivos, velhos ou novos, é capaz de substituir experimentos com o tecido cerebral vivo. Não podemos compreender sinais detectados de modo remoto se não formos capazes de saber como eles são gerados e o que significam. Para compreendermos *como* o encéfalo funciona, precisamos abrir a cabeça e examinar o que há ali dentro – do ponto de vista da neuroanatomia, da neurofisiologia e da neuroquímica.

O desenvolvimento atual das neurociências é verdadeiramente fascinante e gera grandes esperanças de que, em breve, tenhamos novos tratamentos para uma grande parte dos distúrbios do sistema nervoso, que debilitam e incapacitam milhões de pessoas todos os anos. Apesar dos progressos durante as últimas décadas e os séculos que as precederam, contudo, ainda existe um longo caminho a percorrer antes que possamos compreender completamente como o encéfalo realiza suas impressionantes façanhas. Isso, porém, é a parte divertida de ser um neurocientista: uma vez que nossa ignorância a respeito das funções do encéfalo é tão vasta, uma nova descoberta surpreendente nos espreita praticamente a cada volta do caminho.



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. O que são os ventrículos encefálicos e quais funções foram atribuídas a eles ao longo dos anos?
2. Que experimento Bell realizou para demonstrar que os nervos do corpo contêm uma mistura de fibras sensoriais e motoras?
3. Quais funções o experimento de Flourens sugeriu para o cérebro e o cerebelo?
4. Qual o significado do termo *modelo animal*?
5. Uma região do cérebro é chamada de área de Broca. Que função você acha que esta região realiza e por quê?
6. Quais são os diferentes níveis de análise na pesquisa em neurociências? Quais questões os pesquisadores tentam responder em cada um desses níveis?
7. Quais são as etapas do método científico? Descreva cada uma delas.



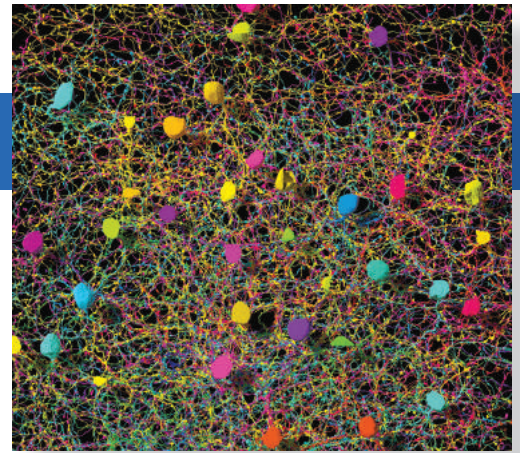
LEITURAS ADICIONAIS

- Allman JM. 1999. *Evolving Brains*. New York: Scientific American Library.
- Clarke E, O'Malley C. 1968. *The Human Brain and Spinal Cord*, 2a ed. Los Angeles: University of California Press.
- Corsi P, ed. 1991. *The Enchanted Loom*. New York: Oxford University Press.
- Crick F. 1994. *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Macmillan.
- Finger S. 1994. *Origins of Neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- Glickstein M. 2014. *Neuroscience: A Historical Introduction*. Cambridge, MA: MIT Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 2

Neurônios e Glia



INTRODUÇÃO

A DOCTRINA NEURONAL

O Procedimento de Golgi

A Contribuição de Cajal

QUADRO 2.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Avanços em Microscopia

O PROTÓTIPO DE NEURÔNIO

O Soma

O Núcleo

Genes Neurais, Variação Genética e Engenharia Genética

QUADRO 2.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Expressando-se na Era Pós-Genômica

QUADRO 2.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Inserção de DNA Exógeno no Camundongo, por Mario Capecchi

Retículo Endoplasmático Rugoso

Retículo Endoplasmático Liso e Aparelho de Golgi

A Mitocôndria

A Membrana Neuronal

O Citoesqueleto

Microtúbulos

QUADRO 2.4 DE ESPECIAL INTERESSE: A Doença de Alzheimer e o Citoesqueleto Neuronal

Microfilamentos

Neurofilamentos

O Axônio

A Terminação Axonal

A Sinapse

Transporte Axoplasmático

QUADRO 2.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Pegando Carona com o Transporte Retrógrado

Os Dendritos

QUADRO 2.6 DE ESPECIAL INTERESSE: A Deficiência Intelectual e os Espinhos Dendríticos

CLASSIFICANDO OS NEURÔNIOS

Classificação pela Estrutura Neuronal

Número de Neuritos

Dendritos

Conexões

Comprimento do Axônio

Classificação pela Expressão Gênica

QUADRO 2.7 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Compreendendo a Estrutura e a Função Neurais com a Incrível Cre

GLIA

Astrócitos

Glia Formadora de Mielina

Outras Células Não Neurais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Todos os tecidos e órgãos do organismo são formados por células. As funções especializadas das células e o modo como elas interagem determinam a função dos órgãos. O sistema nervoso é um sistema de órgãos – seguramente, os mais sofisticados e complexos que a natureza já inventou. No entanto, a estratégia básica para desvendar suas funções não é diferente daquela usada para pesquisar o pâncreas ou o pulmão. Devemos iniciar aprendendo como cada célula do sistema nervoso trabalha e depois observar como elas estão associadas para trabalhar em conjunto. Em neurociências, não há a necessidade de separar *mente* de *cérebro*; quando entendermos plenamente as ações individuais e combinadas das células do sistema nervoso, compreenderemos nossas habilidades mentais. A organização deste livro reflete esta “neurofilosofia”. Começaremos com as células do sistema nervoso – sua estrutura, função e formas de comunicação. Nos capítulos seguintes, estudaremos como essas células estão reunidas em circuitos que desencadeiam sensação, percepção, movimento, fala e emoção.

Neste capítulo, concentraremos-nos na estrutura dos diferentes tipos celulares do sistema nervoso: *neurônios* e *glia*. Essas são categorias amplas, dentro das quais existem muitos tipos de células que diferem em estrutura, química e função. No entanto, a distinção entre neurônios e glia é importante. Embora exista um número aproximadamente igual de neurônios e de células gliais no encéfalo humano adulto (cerca de 85 bilhões de cada), os neurônios são responsáveis pela maioria das funções exclusivas do sistema nervoso. São os **neurônios** que sentem as mudanças no ambiente, que comunicam essas mudanças a outros neurônios e que comandam as respostas corporais a essas sensações. A **glia**, ou **células gliais**, contribui para as funções neurais, principalmente por meio do efeito isolante, de sustentação e de nutrição dos neurônios vizinhos. Se o sistema nervoso central fosse um biscoito com pedacinhos de chocolate e os neurônios fossem os pequenos pedaços de chocolate, a glia seria a massa do biscoito que preenche todos os espaços e assegura que os pedacinhos de chocolate se mantenham suspensos no seu local apropriado. De fato, o termo *glia* deriva da palavra grega para “cola”, dando a impressão de que a principal função dessas células é impedir que o encéfalo escape por nossos ouvidos. Veremos, no decorrer deste capítulo, que, apesar dessa visão simplista desconsiderar a importância da função glial, estamos seguros de que são os neurônios que realizam o processamento da informação no sistema nervoso, de modo que os neurônios recebem a nossa maior atenção.

As neurociências, assim como as outras áreas de conhecimento, possuem uma linguagem própria. Para utilizar essa linguagem, deve-se aprender seu vocabulário. Após você ler este capítulo, dedique alguns minutos para revisar a lista das palavras-chave e certifique-se de ter aprendido o significado de cada termo. Seu vocabulário em neurociências aumentará à medida que você for avançando na leitura deste livro.

A DOCTRINA NEURONAL

Para estudar a estrutura das células do sistema nervoso, os cientistas precisaram vencer vários obstáculos. O primeiro foi o pequeno tamanho. A maioria das células está na faixa de 0,01 a 0,05 mm de diâmetro. A ponta de um lápis não apontado tem cerca de 2 mm de calibre; os neurônios são 40 a 200 vezes menores. (Para uma revisão do sistema métrico, ver Tabela 2.1.) Como os neurônios não podem ser vistos a olho nu, a neurociência celular não teria como progredir sem o desenvolvimento do microscópio composto, no fim do século XVII.

TABELA 2.1 Unidades de Tamanho no Sistema Métrico

Unidade	Abreviatura	Equivalência ao Metro	Relação com Outras Medidas
Quilômetro	Km	10^3 m	Cerca de dois terços de uma milha
Metro	m	1 m	Cerca de 3 pés
Centímetro	cm	10^{-2} m	Espessura de seu dedo mínimo
Milímetro	mm	10^{-3} m	Espessura da unha de seu artelho
Micrômetro	μ m	10^{-6} m	Próximo ao limite da resolução do microscópio óptico
Nanômetro	nm	10^{-9} m	Próximo ao limite da resolução do microscópio eletrônico

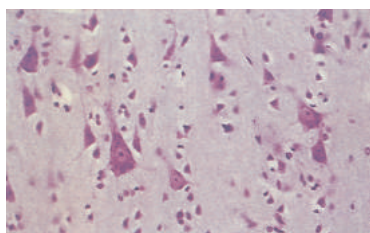
Mesmo assim, os obstáculos persistiram. Para observar o tecido neural com o microscópio foi necessário obter cortes muito finos, que não fossem de espessura muito maior que o diâmetro das células. Entretanto, o tecido neural tem uma consistência semelhante à da gelatina: sem firmeza o suficiente para realizar cortes finos. Portanto, o estudo da morfologia das células nervosas teve de aguardar o desenvolvimento de métodos para endurecer o tecido sem alterar sua estrutura e de um instrumento que pudesse produzir secções muito finas. No início do século XIX, os cientistas descobriram como endurecer, ou “fixar”, os tecidos por imersão em formaldeído e desenvolveram um aparelho especial, chamado de *micrótomo*, para obter secções muito finas.

Esses avanços técnicos conceberam o campo da **histologia**, o estudo microscópico da estrutura dos tecidos. Todavia, os cientistas que estudavam as estruturas neurais se depararam com outro obstáculo. As preparações frescas de tecido nervoso possuem um aspecto uniforme de cor creme sob o microscópio, sem diferenças de pigmentação que permitissem aos histologistas identificar cada célula. O avanço final na neuro-histologia foi a introdução de colorações que coravam seletivamente algumas, mas não todas, partes do tecido neural.

Uma dessas colorações, ainda hoje utilizada, foi introduzida pelo neurologista alemão Franz Nissl, no fim do século XIX. Nissl mostrou que um tipo de corante básico podia corar os núcleos das células, bem como os elementos encontrados agrupados em torno dos núcleos dos neurônios (Figura 2.1). Esses aglomerados são chamados de *corpúsculos de Nissl*, e a técnica é conhecida como **coloração de Nissl**. A coloração de Nissl é extremamente útil por duas razões: ela distingue entre neurônios e glia e permite aos histologistas estudarem a organização, ou **citoarquitetura**, dos neurônios de diferentes partes do sistema nervoso. (O prefixo *cito-* provém da palavra grega que significa “célula”.) O estudo da citoarquitetura levou ao conhecimento de que o encéfalo consiste em muitas regiões especializadas. Sabe-se, atualmente, que cada região realiza uma função distinta.

O Procedimento de Golgi

A coloração de Nissl, entretanto, não poderia contar toda a história. Um neurônio corado pelo método de Nissl parece um pouco mais que grumos de



◀ FIGURA 2.1

Neurônios corados com o método de Nissl.

Corte fino do tecido nervoso corado com violeta de cresila, o método de Nissl. Os aglomerados de material densamente corado ao redor dos núcleos celulares são os corpúsculos de Nissl. (Fonte: Hammersen, 1980, Fig. 493.)



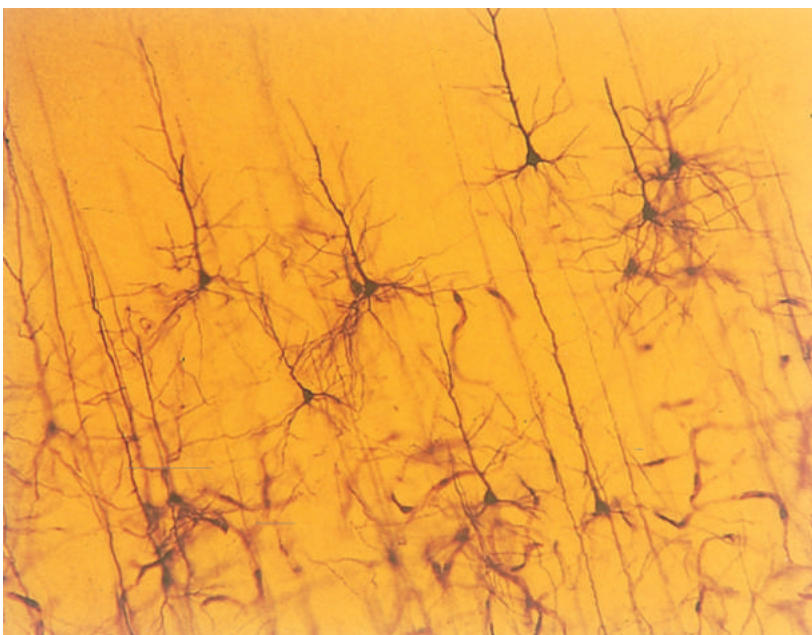
▲ FIGURA 2.2
Camillo Golgi (1843-1926).
(Fonte: Finger, 1994, Fig. 3.22.)

protoplasma contendo um núcleo. Os neurônios são muito mais do que isso, mas tal conhecimento não foi possível antes do surgimento de um diferente método de coloração, inventado pelo histologista italiano Camillo Golgi (Figura 2.2). Em 1873, Golgi descobriu que, impregnando uma amostra de tecido neural com solução de cromato de prata, chamado atualmente de **coloração de Golgi**, obtinha-se uma pequena porcentagem de neurônios corados de negro em toda a sua extensão (Figura 2.3). Isso revelou que o corpo celular neuronal, a região do neurônio contendo o núcleo que é mostrada com a coloração de Nissl, é, de fato, apenas uma pequena fração da estrutura completa do neurônio. Observe, nas Figuras 2.1 e 2.3, como diferentes colorações histológicas podem fornecer observações nitidamente diferentes do mesmo tecido. Ainda hoje, a neuro-histologia continua como um campo ativo na neurociência, assim como seu credo: “A conquista do sistema nervoso é principalmente com a coloração”.*

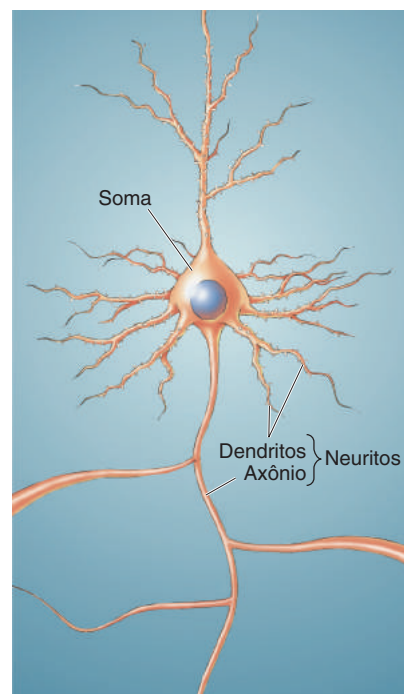
O procedimento de Golgi mostra que os neurônios possuem pelo menos duas partes distintas: uma região central, que contém o núcleo da célula, e numerosos tubos finos, que irradiam da região central. A região inchada que contém o núcleo celular recebe vários nomes que podem ser usados indistintamente: **corpo celular**, **soma** e **pericário**. Os finos tubos que irradiam do soma são chamados de **neuritos** e são de dois tipos: **axônios** e **dendritos** (Figura 2.4).

O corpo celular, em geral, origina um único axônio. O axônio possui um diâmetro uniforme ao longo de toda a sua extensão e suas eventuais ramificações geralmente se estendem em ângulos retos. Como os axônios podem se projetar por grandes distâncias no corpo (um metro ou mais), os histologistas da época imediatamente reconheceram que os axônios atuam como “fios condutores” que transmitem os sinais eferentes dos neurônios. Os dendritos, por outro lado, raramente são mais longos que 2 mm. Muitos dendritos se estendem do

*N. de T. A frase original, na forma de uma rima “The gain in brain is mainly in the stain”, refere-se à importância dos métodos de coloração histológica para a pesquisa neurocientífica.



▲ FIGURA 2.3
Neurônios impregnados pela coloração de Golgi. (Fonte: Hubel, 1988, p. 126.)



▲ FIGURA 2.4
Os componentes básicos de um neurônio.

corpo celular, terminando, em geral, em pontas finas. Os primeiros histologistas reconheceram que, por fazerem contato com muitos axônios, os dendritos atuam como as “antenas” do neurônio para receberem as sinalizações que chegam, ou aferências.

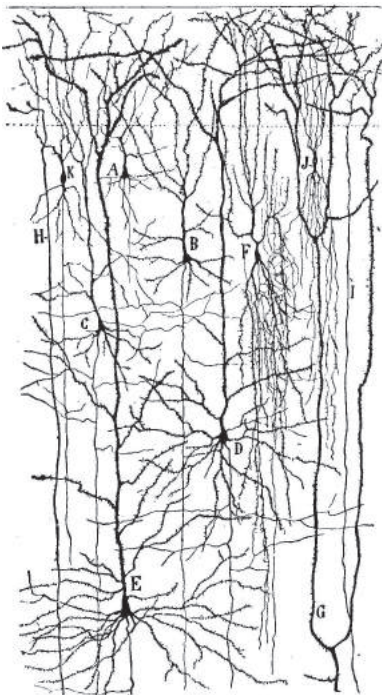
A Contribuição de Cajal

Golgi inventou o método de coloração, mas foi um espanhol contemporâneo de Golgi quem o empregou com maior eficiência. Santiago Ramón y Cajal foi um histologista e um artista habilidoso que conheceu o procedimento de Golgi em 1888 (Figura 2.5). Em uma série de publicações notáveis ao longo dos 25 anos subsequentes, Cajal utilizou a coloração de Golgi para desvendar circuitarias de muitas regiões do encéfalo (Figura 2.6). De modo curioso, Golgi e Cajal chegaram a conclusões completamente opostas sobre os neurônios. Golgi defendia o ponto de vista de que os neuritos de diferentes células eram fusionados uns aos outros para formar um retículo contínuo, ou rede, de forma similar às artérias e veias do sistema circulatório. De acordo com essa teoria reticularista, o sistema nervoso é uma exceção à teoria celular, a qual estabelece que a célula individual é a unidade elementar funcional de todos os tecidos animais. Cajal, ao contrário, argumentava ferrenhamente que os neuritos dos diferentes neurônios não possuem continuidade entre eles e *se comunicam por contatos, não por continuidade*. Essa ideia de que a teoria celular também se aplica aos neurônios veio a ser conhecida como **doutrina neuronal**. Embora Golgi e Cajal tenham compartilhado o Prêmio Nobel, em 1906, eles permaneceram rivais até o fim.

As evidências científicas dos 50 anos seguintes apoiaram substancialmente a doutrina neuronal, mas a comprovação final teve de esperar pelo desenvolvimento da microscopia eletrônica, na década de 1950 (Quadro 2.1). Com o poder de resolução maior do microscópio eletrônico, foi possível demonstrar finalmente que os neuritos de diferentes neurônios não possuem continuidade entre si (Figura 2.7). Assim, nosso ponto de partida no estudo do sistema nervoso deve ser o neurônio, individualmente.



▲ FIGURA 2.5
Santiago Ramón y Cajal (1852-1934).
(Fonte: Finger, 1994, Fig. 3.26.)



◀ FIGURA 2.6
Um dos muitos desenhos de Cajal da circuitaria do cérebro. As letras indicam os diferentes elementos que Cajal identificou em uma área do córtex cerebral humano relacionada com o controle dos movimentos voluntários. Aprenderemos mais sobre essa região cerebral no Capítulo 14. (Fonte: DeFelipe e Jones, 1998, Fig. 90.)



QUADRO 2.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Avanços em Microscopia

O olho humano pode distinguir dois pontos somente se estes estiverem separados por mais de cerca de um décimo de milímetro ($100\ \mu\text{m}$). Assim, pode-se dizer que a distância de $100\ \mu\text{m}$ está próxima ao limite da resolução para visão a olho nu. Os neurônios possuem um diâmetro de cerca de $20\ \mu\text{m}$, e os neuritos podem medir uma fração de um micrômetro. O microscópio óptico foi, portanto, um desenvolvimento necessário para que a estrutura neuronal pudesse ser estudada. Contudo, esse tipo de microscópio tem um limite de resolução imposto pelas propriedades das lentes e da luz visível. Com o microscópio óptico padrão, o limite de resolução é de cerca de $0,1\ \mu\text{m}$. Como o espaço entre os neurônios é de apenas $0,02\ \mu\text{m}$ ($20\ \text{nm}$), não é de se admirar que os dois estimados cientistas, Golgi e Cajal, discordassem sobre a questão de os neuritos serem ou não contínuos de uma célula a outra. Essa questão não teria como ser resolvida até cerca de 70 anos atrás, quando o microscópio eletrônico foi desenvolvido e aplicado para amostras biológicas.

O microscópio eletrônico utiliza um feixe de elétrons, em vez de luz, para formar imagens, o que aumenta significativamente o poder de resolução. O limite de resolução para um microscópio eletrônico é de aproximadamente $0,1\ \text{nm}$ – 1 milhão de vezes melhor do que o olho nu e em torno de mil vezes melhor que um microscópio óptico. Nosso conhecimento sobre a estrutura microscópica interna do neurônio, ou sua ultraestrutura, vem todo do exame do tecido neural sob o microscópio eletrônico.

Atualmente, os microscópios na vanguarda da tecnologia utilizam feixes de *laser* para iluminar os tecidos e computadores para criar imagens digitais (Figura A). Os neurocientistas agora, rotineiramente, introduzem nos neurônios moléculas que fluorescem quando iluminadas pela luz de *laser*. A fluo-

rescência é registrada por detectores sensíveis, e o computador trabalha com esses dados e reconstrói a imagem do neurônio. Diferentemente dos métodos tradicionais para microscópio de luz e microscópio eletrônico, os quais requerem a fixação do tecido, essas novas técnicas oferecem aos neurocientistas a possibilidade de espiarem o tecido neural ainda vivo. Além disso, elas têm permitido uma imagem com “super-resolução”, ultrapassando os limites impostos pelo tradicional microscópio óptico para revelar estruturas tão pequenas quanto $20\ \text{nm}$ de diâmetro.

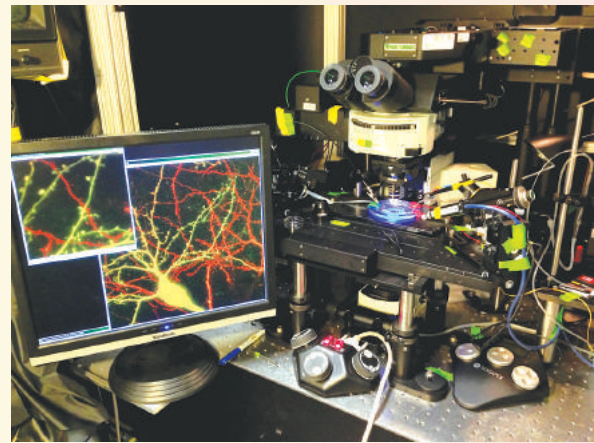
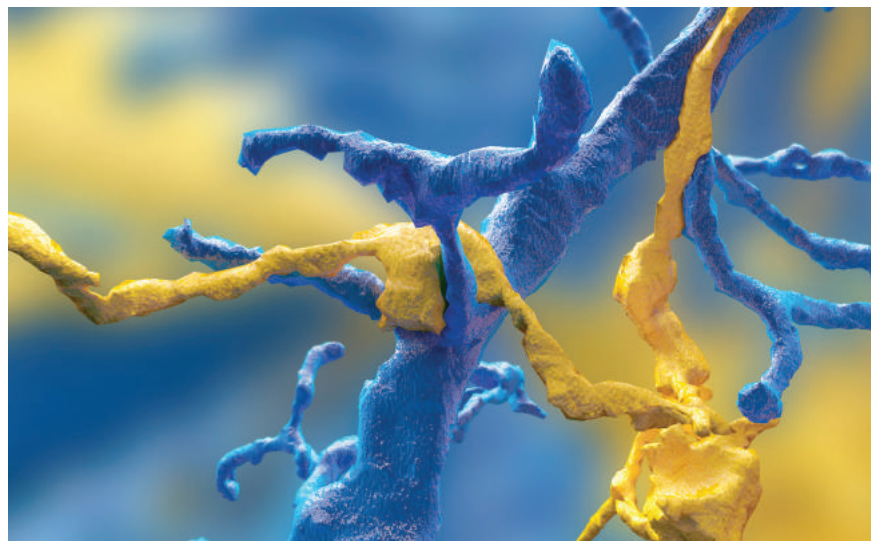


Figura A

Um microscópio a *laser* e a imagem no monitor de um neurônio fluorescente com seus dendritos. (Fonte: Dr. Miquel Bosch, Instituto de Tecnologia de Massachusetts.)

► FIGURA 2.7

Os neuritos estão em contato, não em continuidade. Esses neuritos foram reconstruídos a partir de uma série de imagens obtidas em microscópio eletrônico. O axônio (corado em amarelo) está em contato com um dendrito (corado em azul). (Fonte: cortesia do Dr. Sebastian Seung, da Universidade de Princeton, e Kris Krug, Pop Tech.)



O PROTÓTIPO DE NEURÔNIO

Como já vimos, o neurônio (também chamado de *célula nervosa*) consiste em várias partes: o soma, os dendritos e o axônio. O conteúdo interno de um neurônio é separado do meio externo por uma membrana limitante, a *membrana neuronal*, a qual recobre o neurônio como uma tenda de circo sustentada por um intrincado esqueleto interno, dando a cada parte da célula sua aparência tridimensional característica. Exploraremos o interior do neurônio e aprenderemos um pouco sobre as funções das diferentes partes que o compõem (Figura 2.8).

O Soma

Começaremos nosso passeio pelo soma, a parte central e aproximadamente esférica do neurônio. O corpo celular de um neurônio típico possui aproximadamente 20 μm de diâmetro. O fluido aquoso no interior da célula, chamado de **citosol**, é uma solução salina rica em potássio, separada do meio externo pela membrana neuronal. Dentro do soma, diversas estruturas delimitadas por membranas são coletivamente chamadas de **organelas**.

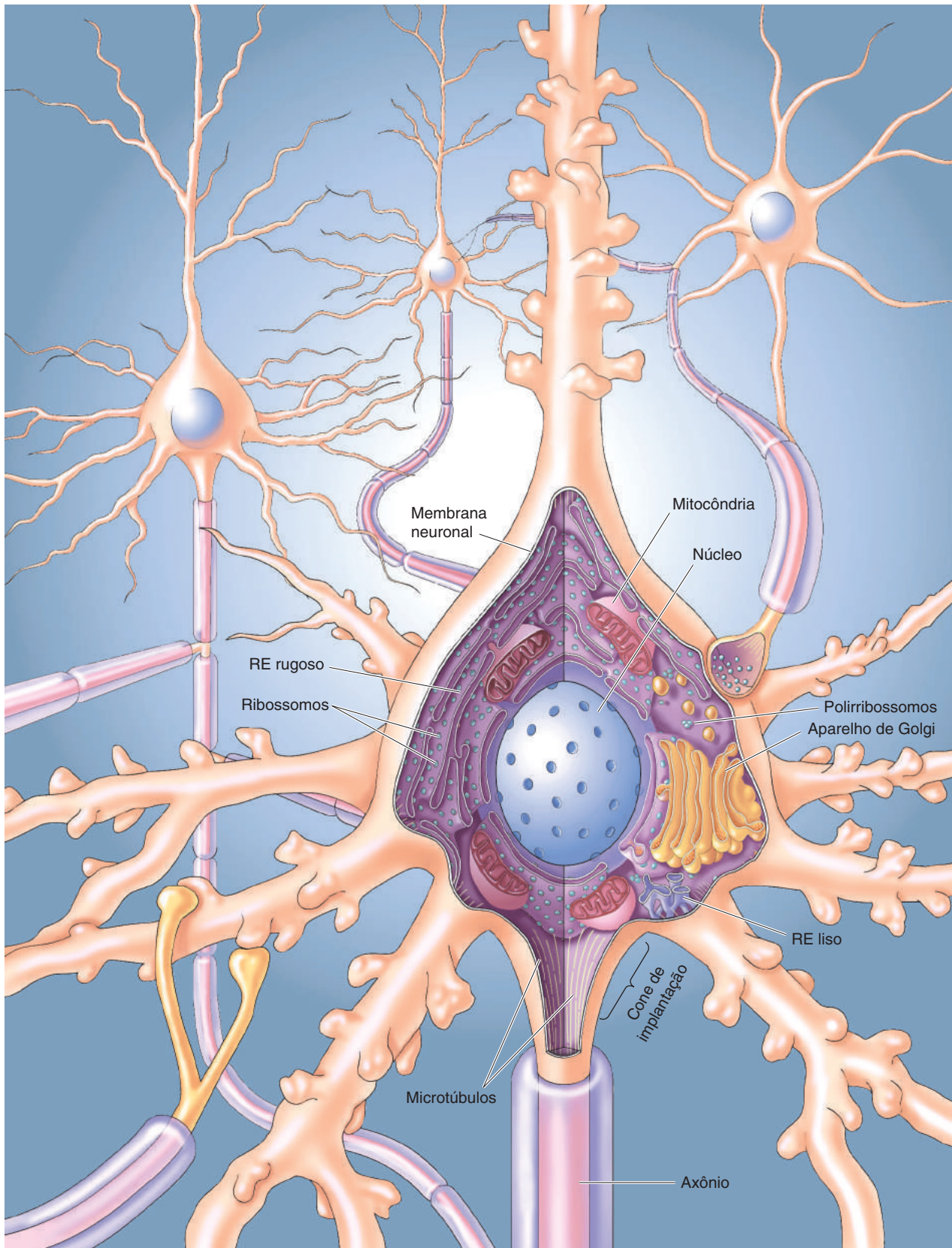
O corpo celular de um neurônio contém as mesmas organelas encontradas nas demais células animais. As mais importantes são o núcleo, o retículo endoplasmático rugoso, o retículo endoplasmático liso, o aparelho de Golgi e as mitocôndrias. Tudo o que está contido no interior da membrana celular, incluindo as organelas, mas excluindo o núcleo, é referido coletivamente como **citoplasma**.

O Núcleo. Esse nome deriva da palavra em latim para “noz”. O **núcleo** de uma célula é esférico, localizado centralmente, com diâmetro entre 5 e 10 μm . É delimitado por uma dupla membrana, chamada de *envelope nuclear*. O envelope nuclear é todo perfurado, formando poros que medem aproximadamente 0,1 μm de diâmetro.

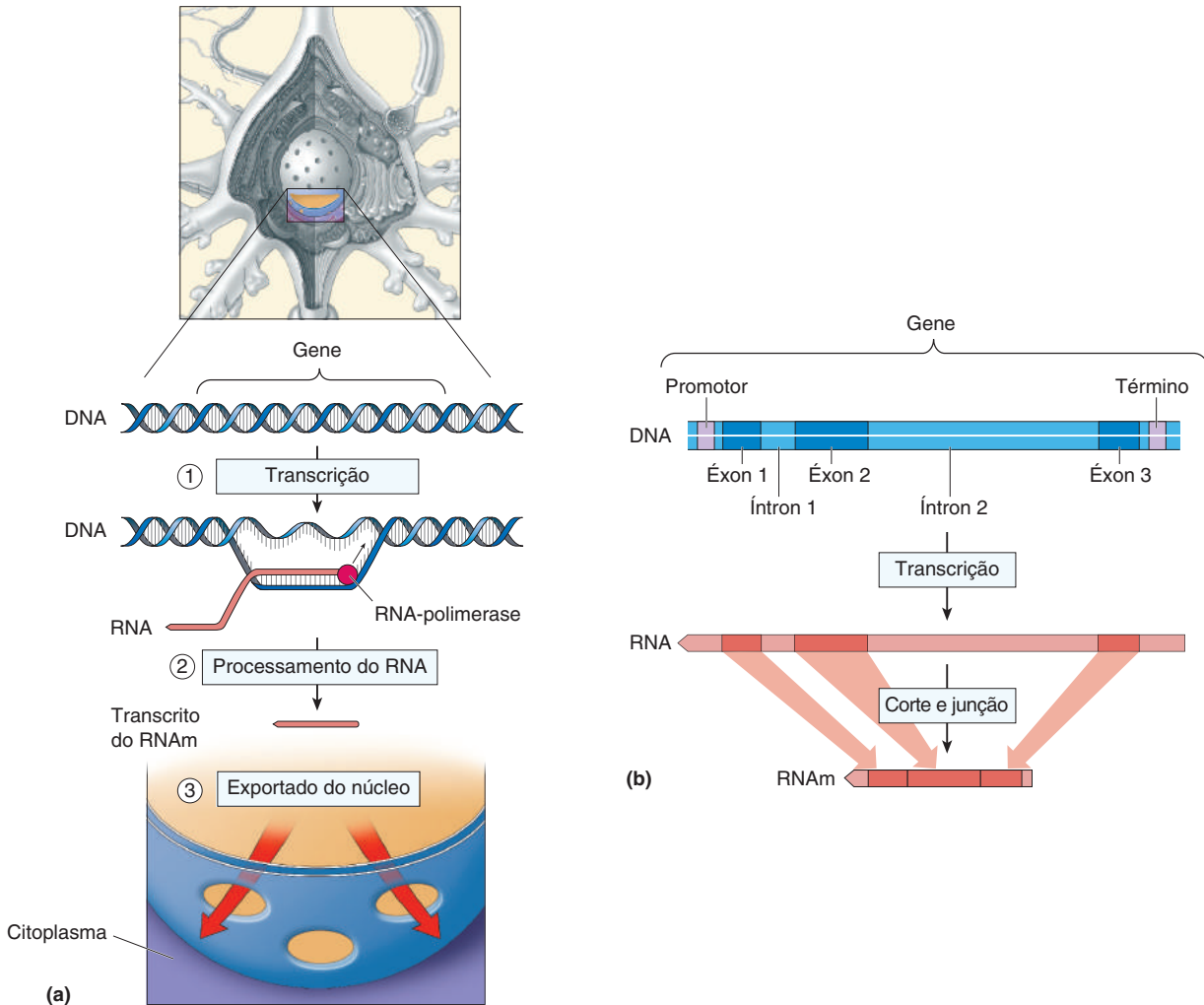
Dentro do núcleo estão os **cromossomos**, que contêm o material genético, o **DNA (ácido desoxirribonucleico)**. Seu DNA foi transmitido para você a partir de seus pais, e ele contém a informação para formar todo o seu corpo. O DNA de cada um de seus neurônios é o mesmo, assim como é o mesmo DNA que está presente nas células do seu fígado, rim ou outros órgãos. O que distingue um neurônio de uma célula hepática são as partes específicas do DNA que estão sendo utilizadas para compor a célula. Esses segmentos do DNA são chamados de **genes**.

Cada cromossomo contém uma dupla-fita de DNA entrelaçada, ininterrupta e com 2 nm de largura. Se o DNA de todos os 46 cromossomos humanos fosse desenrolado e alinhado, ponta a ponta, ele poderia somar mais de 2 metros de comprimento. Se comparássemos o comprimento total do DNA ao total de linhas de letras que compõem este livro, os genes seriam análogos às palavras, individualmente. Os genes medem desde 0,1 μm até vários micrômetros de comprimento.

A “leitura” do DNA é conhecida como **expressão gênica**. O produto final da expressão gênica é a síntese de moléculas chamadas de **proteínas**, as quais existem em uma grande variedade de formas e tamanhos, realizando diferentes funções e concedendo aos neurônios praticamente todas as suas características exclusivas. A **síntese proteica**, ou produção de moléculas proteicas, ocorre no citoplasma. Como o DNA nunca deixa o núcleo, deve haver um intermediário que carregue a mensagem genética até os locais de síntese no citoplasma. Essa função é realizada por outra macromolécula, chamada de **ácido ribonucleico mensageiro**, ou **RNAm**. O RNAm consiste em uma cadeia de 4 diferentes nucleotídeos unidos em diversas sequências. A sequência específica de nucleotídeos na cadeia representa a informação no gene, assim como uma sequência de letras confere o significado a uma palavra escrita.



▲ FIGURA 2.8
A estrutura interna de um neurônio típico.



▲ FIGURA 2.9

Transcrição gênica. (a) Moléculas de RNA são sintetizadas pela RNA-polimerase e, então, processadas, produzindo o RNAm, que leva as instruções genéticas do núcleo ao citoplasma para a síntese proteica. (b) A transcrição inicia na região promotora do gene e termina na região de término. O RNA precursor deve ser cortado e reunido para remover os íntrons que não codificam proteína.

O processo de produção de uma sequência de RNAm que contenha a informação de um gene é chamado de **transcrição**, e o RNAm resultante é chamado de *transcrito* (Figura 2.9a). Os genes codificadores de proteínas estão intercalados por fragmentos de DNA, cuja função segue, ainda, pouco compreendida. Algumas dessas regiões, entretanto, são reconhecidas como importantes para regular a transcrição. Em uma extremidade do gene está o **promotor**, a região onde a enzima que sintetiza o RNA, a *RNA-polimerase*, liga-se para iniciar a transcrição. A ligação da polimerase ao promotor é precisamente regulada por outras proteínas, chamadas de **fatores de transcrição**. Na outra extremidade está uma sequência de DNA, chamada de *sequência de término*, que a RNA-polimerase reconhece como o ponto final para a transcrição.

Além das regiões do DNA que não codificam proteínas e que estão flanking as sequências gênicas, há frequentes fragmentos de DNA dentro do gene que não podem ser usados para codificar uma proteína. Essas regiões intercaladas são chamadas de *íntrons*, ao passo que as sequências codificantes são chamadas de *éxons*. Os transcritos primários possuem ambos, íntrons e éxons, mas, então, por meio de um processo chamado de **corte-junção do**

RNA, ou “*splicing*”, os íntrons são removidos e os éxons restantes são fusionados (Figura 2.9b). Em alguns casos, determinados éxons também são removidos com os íntrons, produzindo um RNAm distinto (produzido pelo mecanismo de *corte-junção* alternativo), que, na verdade, codifica uma proteína diferente. Assim, a transcrição de um único gene pode dar origem a diferentes moléculas de RNAm e de proteínas.

Os transcritos de RNAm emergem do núcleo através dos poros presentes no envelope nuclear e dirigem-se para os sítios de síntese proteica em algum local do neurônio. Nesses sítios, a molécula de proteína é sintetizada da mesma forma como foi a de RNAm: pela ligação de muitas moléculas pequenas, formando uma cadeia. No caso das proteínas, os blocos constitutivos são os **aminoácidos**, dos quais há 20 tipos diferentes. Essa síntese proteica a partir de aminoácidos, sob o controle do RNAm, é chamada de **tradução**.

O estudo científico desse processo, que inicia com o DNA nuclear e termina com a síntese de moléculas proteicas na célula, é chamado de *biologia molecular*. O “dogma central” da biologia molecular é resumido da seguinte forma:



Genes Neurônais, Variação Genética e Engenharia Genética. Os neurônios diferem das demais células do corpo, devido aos genes específicos que expressam como proteínas. Um novo conhecimento desses genes é atualmente possível pelo **genoma** humano – a sequência completa do DNA que constitui a informação genética de nossos cromossomos – que foi sequenciado. Já conhecemos as 25 mil “palavras” que formam nosso genoma e sabemos onde esses genes estão localizados em cada cromossomo. Além disso, estamos aprendendo quais genes são expressos unicamente nos neurônios (Quadro 2.2). Esse conhecimento tem pavimentado o caminho para a compreensão da base genética de diversas doenças do sistema nervoso. Algumas doenças resultam da falta de longos segmentos de DNA que contêm vários genes; em outras doenças, os genes estão duplicados, levando a uma superexpressão de proteínas específicas. Esses tipos de erros, denominados *variações do número de cópias gênicas*, ocorrem frequentemente no momento da concepção, quando a combinação de DNA paternal e maternal origina o genoma da prole. Tem sido demonstrado que alguns exemplos de transtornos psiquiátricos sérios, incluindo o autismo e a esquizofrenia, podem ser causados por variações do número de cópias gênicas nas crianças afetadas. (Os transtornos psiquiátricos são discutidos no Capítulo 22.)

Outros distúrbios do sistema nervoso são causados por *mutações* – “erros de tipografia” – em um gene ou nas regiões que flanqueiam o DNA, que regulam a expressão gênica. Em alguns casos, uma única proteína pode estar muito anormal ou estar faltando, perturbando a função neuronal. Um exemplo é a síndrome do X frágil, um distúrbio que se manifesta como deficiência intelectual e autismo e é causado pela alteração de um único gene (discutido no Capítulo 23). Muitos dos nossos genes carregam pequenas mutações, chamadas de *polimorfismos de um único nucleotídeo*, os quais são análogos a pequenos erros de soletrar causados pela mudança de uma única letra. Esses erros são normalmente benignos, como a diferença entre “aterrizar” e “aterriçar” – soletra-se de modo diferente, mas com mesmo significado. Entretanto, as mutações podem, algumas vezes, afetar a função proteica (considere a diferença entre “coser” e “cozer” – quase as mesmas letras, mas com significados diferentes). Esses polimorfismos de nucleotídeos, isolados ou em conjunto com outros, podem afetar a função neuronal.

Os genes formam o sistema nervoso e compreender como eles contribuem para a função neuronal tanto em organismos saudáveis como em doentes é um dos principais objetivos das neurociências. Um avanço importante foi o desenvolvimento de ferramentas para a **engenharia genética** – formas de modificar



QUADRO 2.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Expressando-se na Era Pós-Genômica

O sequenciamento do genoma humano foi uma realização verdadeiramente monumental, completada em 2003. O Projeto Genoma Humano identificou todos os aproximadamente 25 mil genes do DNA humano. Vivemos agora na chamada “era pós-genômica”, na qual informações acerca dos genes expressos em nossos tecidos podem ser utilizadas para diagnosticar ou tratar doenças. Os neurocientistas estão usando essas informações para encarar questões de longa data acerca das bases biológicas dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, assim como para explorar com maior profundidade as origens da individualidade. A lógica adotada é a seguinte: o encéfalo é o produto dos genes expressos nele mesmo. Diferenças na expressão gênica entre um encéfalo normal e um patológico, ou um encéfalo com capacidades incomuns, podem ser usadas para identificar as bases moleculares dos sintomas ou traços observados.

O nível de expressão gênica é comumente definido pelo número de transcritos de RNAm sintetizados em diferentes células e tecidos para dirigir a síntese de proteínas específicas. Assim, a análise da expressão gênica requer um método que compare a relativa abundância de vários RNAm nos encéfalos de dois grupos de seres humanos ou de animais. Uma forma de realizar essa comparação é utilizar a técnica de *microarranjos* de DNA, os quais são criados por máquinas robotizadas que organizam milhares de pequenas sequências de DNA sintético em uma lâmina de microscopia. Cada ponto contém uma sequência única de DNA, que reconhecerá e aderirá a uma sequência específica de RNAm. Para comparar a expressão gênica em dois encéfalos, inicia-se coletando uma amostra de RNAm de cada encéfalo. O RNAm de um encéfalo é marcado com uma substância fluorescente verde, e o RNAm do outro encéfalo, com uma substância fluorescente vermelha. Essas amostras são, então, aplicadas aos microarranjos. Os genes com alta expressão produzirão pon-

tos fluorescentes brilhantes, e diferenças na expressão gênica relativa entre os encéfalos serão reveladas pelas diferenças nas cores da fluorescência (Figura A).

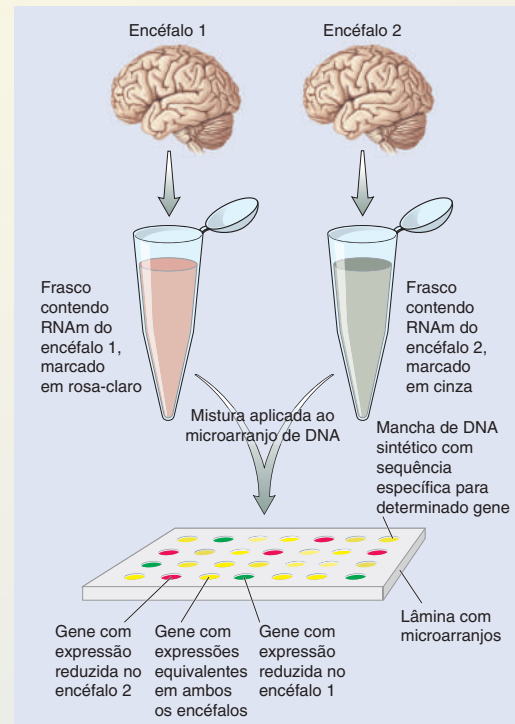


Figura A
Discriminando o perfil de diferenças na expressão gênica.

organismos por meio de inserções ou mutações gênicas. Essa tecnologia tem sido mais utilizada em camundongos, uma vez que eles são mamíferos que se reproduzem rapidamente e possuem um sistema nervoso similar ao nosso. Atualmente, é comum em neurociências falar em **camundongo nocaute**, no qual um gene foi deletado (ou nocauteado). Esses camundongos podem ser utilizados para o estudo do desenvolvimento de uma doença, como o X frágil, com a finalidade de tratá-la. Outra abordagem utilizada tem sido a produção de **camundongos transgênicos**, nos quais um gene foi introduzido ou superexpresso; esses novos genes são chamados de *transgenes*. **Camundongos modificados por substituição** (“*knock-in*”) também têm sido criados, em que um gene nativo é substituído por um transgene modificado.

Veremos muitos exemplos neste livro de como animais manipulados geneticamente vêm sendo utilizados nas neurociências. As descobertas que permitiram a manipulação genética de camundongos têm revolucionado a biologia. Os pesquisadores que realizaram este trabalho foram reconhecidos com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2007: Martin Evans, da Universidade de Cardiff, Oliver Smithies, da Universidade da Carolina do Norte, em Chapel Hill, e Mario Capecchi, da Universidade de Utah (Quadro 2.3).



QUADRO 2.3

A ROTA DA DESCOBERTA



Inserção de DNA Exógeno no Camundongo

por Mario Capecchi

Como foi que eu tive, pela primeira vez, a ideia de inserir DNA exógeno (“*gene targeting*”) em um camundongo? A partir de uma simples observação. Mike Wigler, atualmente trabalhando no Laboratório Cold Spring Harbor, nos Estados Unidos, e Richard Axel, da Universidade Columbia, tinham publicado um artigo, em 1979, mostrando que a exposição de células de mamíferos a uma mistura de DNA e fosfato de cálcio poderia causar uma absorção de DNA, ainda funcional, por algumas células, e a expressão dos genes codificados. Isso era excitante porque eles tinham demonstrado claramente que o DNA funcional exógeno poderia ser introduzido em células de mamíferos. Contudo, eu fiquei imaginando por que a eficiência disso era tão baixa. Era um problema de captação, de inserção do DNA no cromossomo ou da expressão dos genes uma vez inseridos no cromossomo hospedeiro? O que aconteceria se o DNA purificado fosse injetado diretamente no núcleo de células de mamíferos em cultura?

Para verificar essas questões, eu usei um sistema de elefisiologia de um colega para manipular uma agulha hipodérmica em miniatura e injetar DNA diretamente no núcleo de uma célula viva, monitorando tudo com micromanipuladores mecânicos e microscópio óptico (Figura A). O procedimento funcionou com eficiência surpreendente (Capecchi, 1980). Por esse método, a frequência de integração bem-sucedida era 1 em 3 células, em comparação a 1 em 1 milhão, como era primeiramente. Essa alta eficiência levou diretamente ao desenvolvimento de camundongos transgênicos por meio da injeção e integração ao acaso de DNA exógeno nos cromossomos de

ovos fertilizados, ou zigotos, de camundongos. Para obter tal eficiência na expressão de DNA exógeno na célula receptora, eu tive de acoplar pequenos fragmentos de DNA viral que, sabemos agora, contêm potenciadores (“*enhancers*”) que são críticos para a expressão gênica eucariótica.

Todavia, o que mais me fascinou foi nossa observação de que quando muitas cópias de um gene são injetadas em um núcleo de uma célula, todas essas moléculas terminam em um arranjo ordenado de uma extremidade a outra, chamado de *concatâmero* (Figura B). Isso era algo espantoso e não poderia ter ocorrido como um evento ao acaso. Nós prosseguimos para provar, de maneira inequívoca, que a recombinação homóloga, o processo pelo qual os cromossomos compartilham informação genética durante a divisão celular, era responsável pela incorporação de DNA exógeno (Folger et al., 1982). Esses experimentos demonstraram que todas as células somáticas de mamíferos contêm uma maquinaria muito eficiente para permutar segmentos de DNA que tenham sequências similares de nucleotídeos. A injeção de mil cópias de uma sequência de DNA no núcleo de uma célula resultou em inserção cromossomal de um concatâmero contendo mil cópias daquela sequência, todas orientadas na mesma direção. Essa simples observação me levou a vislumbrar a possibilidade futura de mutações em qualquer gene, de qualquer maneira que escolhêssemos, em camundongos vivos por inserção gênica.

Empolgado por essa possibilidade, eu solicitei, em 1980, um pedido de fomento aos Institutos Nacionais da Saúde

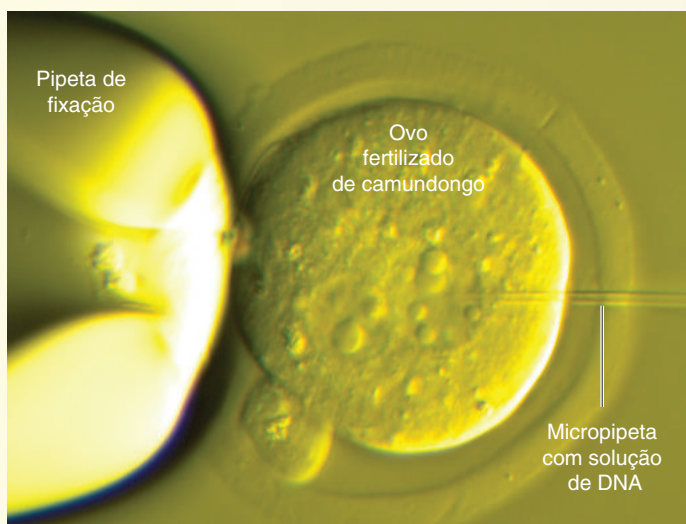


Figura A

Ovo fertilizado de camundongo recebendo uma injeção de DNA exógeno. (Imagem por cortesia de Dr. Peimin Qi, da Division of Comparative Medicine, do Massachusetts Institute of Technology.)

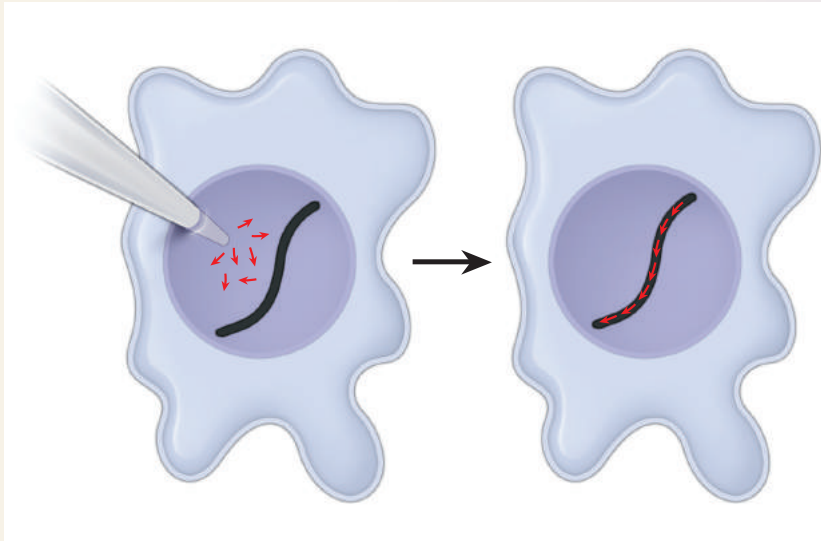


Figura B

dos Estados Unidos (NIH, National Institutes of Health), propondo diretamente a modificação da sequência de DNA de genes de células de mamífero em cultura por recombinação homóloga. Eles rejeitaram a proposta com argumentos que não eram despropositados, dizendo que a probabilidade de uma sequência de DNA exógeno inserida encontrar a sequência de DNA suficientemente similar para resultar em recombinação homóloga em células de mamífero vivas (que contêm 3×10^9 pares de bases de nucleotídeos) era infimamente pequena. Felizmente, o pedido incluía duas outras propostas que os avaliadores do NIH gostaram e concederam o fomento para aqueles projetos. Eu utilizei aqueles recursos para financiar o projeto de inserção de DNA exógeno. Quatro anos depois, nós tínhamos resultados que embasavam nossa capacidade de obter inserção de DNA exógeno em cultivo de células de mamífero. Eu submeti, então, um novo pedido ao mesmo grupo de avaliadores do NIH, propondo, desta vez, realizar a inserção de DNA exógeno para gerar camundongo mutante. O parecer de avaliação deles iniciava desta forma: “Estamos satisfeitos que você não seguiu a nossa recomendação”.

O desenvolvimento da inserção de DNA em camundongos (Thomas & Capecchi, 1987) demorou 10 anos. Antes desse sucesso, nós tivemos de entender a maquinaria da recombinação homóloga em células eucarióticas. E, ainda, como era baixa a frequência de recombinação homóloga com DNA exógeno, para conseguir transferir com sucesso nossa tecnologia aos camundongos, precisaríamos que as células-tronco embrionárias do camundongo fossem capazes de contribuir para a formação da linhagem germinativa – espermatozoides e óvulos – de animais maduros. Fiquei deprimido com nossa falta de sucesso ao usar células de carcinoma embrionário (CE). Eu ouvi, então, um rumor de que Martin Evans, de Cambridge, na Inglaterra, estava isolando células mais promissoras, as quais ele chamou de *células KE*, que lembravam as

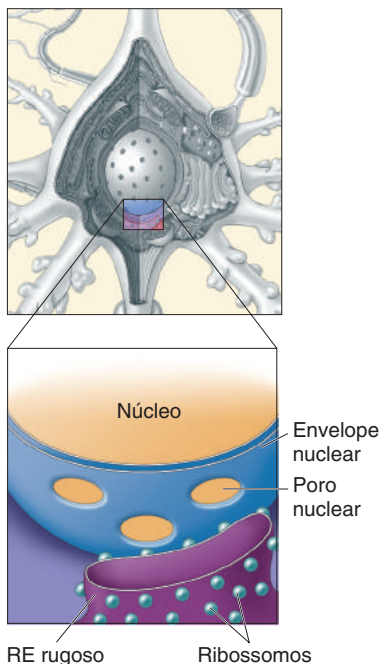
CE, mas eram derivadas de embrião de camundongo normal, e não de tumores. Eu liguei e perguntei se era verídico o rumor e ele disse que sim. Minha próxima pergunta foi se eu poderia ir ao seu laboratório para aprender a trabalhar com aquelas células, e sua resposta foi novamente sim. O período de Natal de 1985 em Cambridge era bonito. Eu e minha esposa, que trabalha junto comigo, passamos algumas semanas maravilhosas aprendendo como manter aquelas maravilhosas células e usá-las para gerar camundongos capazes de transmissão germinativa.

Os pesquisadores têm, frequentemente, uma ideia pré-concebida sobre o papel determinado de seus genes de interesse na biologia do camundongo e, em geral, eles surpreendem-se muito com os resultados que obtêm de genes nocaute.

A inserção de DNA exógeno nos têm dado muitas novas possibilidades, incluindo a pesquisa sobre o papel da microglia, as células que migram para o interior do encéfalo após serem geradas na medula óssea, juntamente com células sanguíneas e do sistema imune. A mutação dessas células em camundongos resultou em uma patologia muito similar à condição humana conhecida como tricotilomania, um tipo de distúrbio obsessivo-compulsivo caracterizado por um impulso irrefreável de arrancar o próprio cabelo. De forma surpreendente, o transplante de medula óssea normal em camundongo mutante cura permanentemente esse comportamento patológico (Chen et al., 2010). Estamos, agora, totalmente imersos em tentar compreender o mecanismo de como a microglia controla a expressão de um circuito neural e, mais importante, em explorar a relação íntima entre o sistema imune (neste caso, a microglia) e os distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, autismo, esquizofrenia e doença de Alzheimer.

Referências

- Capecchi MR. 1980. High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells. *Cell* 22:479-488.
- Chen SC, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G, Capecchi MR. 2010. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 141(5):775-785.
- Folger KR, Wong EA, Wahl G, Capecchi MR. 1982. Patterns of integration of DNA microinjected into cultured mammalian cells: evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Molecular and Cellular Biology* 2:1372-1387.
- Thomas KR, Capecchi MR. 1987. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 51:503-512.



▲ FIGURA 2.10
Retículo endoplasmático rugoso, ou RE rugoso.

Retículo Endoplasmático Rugoso. Os neurônios utilizam a informação dos genes, sintetizando proteínas. A síntese proteica ocorre no citoplasma em estruturas globulares densas, chamadas de **ribossomos**. O transcrito de RNAm liga-se aos ribossomos, e estes traduzem as informações contidas no RNAm para sintetizar uma molécula de proteína. Em outras palavras, os ribossomos utilizam o molde fornecido pelo RNAm para produzir proteínas a partir do substrato bruto na forma de aminoácidos.

Nos neurônios, muitos ribossomos estão ligados a pilhas de membranas, chamadas de **retículo endoplasmático rugoso**, ou simplesmente **RE rugoso** (Figura 2.10). O RE rugoso é mais abundante nos neurônios do que na glia ou na maioria das demais células não neuronais. De fato, já fomos apresentados ao RE rugoso por outro nome: corpúsculos de Nissl. Essa organela se impregna com o corante que Nissl introduziu há mais de 100 anos.

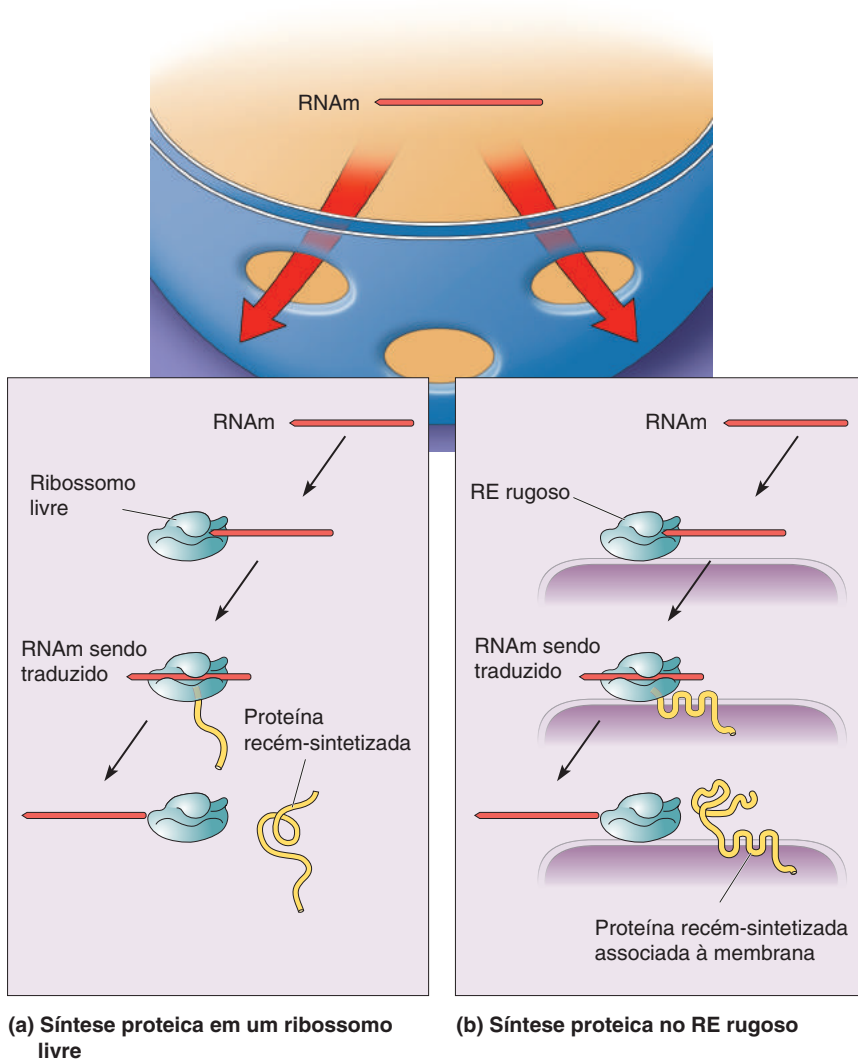
O RE rugoso é um importante sítio de síntese proteica nos neurônios, mas nem todos os ribossomos ficam ancorados ao RE rugoso. Muitos flutuam livres, sendo denominados *ribossomos livres*. Muitos ribossomos livres podem parecer unidos por um filamento; estes são chamados de **polirribossomos**. O filamento é uma única fita de RNAm, e os ribossomos associados estão trabalhando nela para sintetizar múltiplas cópias da mesma proteína.

Qual é a diferença entre as proteínas sintetizadas no RE rugoso e aquelas sintetizadas por ribossomos livres? A resposta parece depender da função ou do destino da molécula de proteína. Se esta for destinada a permanecer no citosol do neurônio, então o transcrito de RNAm dessa proteína se afasta dos ribossomos do RE rugoso e gravita em direção aos ribossomos livres (Figura 2.11a). Entretanto, se a proteína está destinada a ser inserida na membrana da célula ou de uma organela, então esta é sintetizada no RE rugoso. À medida que a proteína é sintetizada, ela é alinhada na membrana do RE rugoso, onde fica presa (Figura 2.11b). Não é surpresa que os neurônios são tão ricos em RE rugoso, pois, como veremos nos capítulos seguintes, as proteínas especiais de membrana são as que conferem a essas células sua notável capacidade de processar informações.

Retículo Endoplasmático Liso e Aparelho de Golgi. O restante do citosol do corpo celular neuronal está repleto de pilhas de organelas membranosas que lembram muito o RE rugoso sem os ribossomos, tanto que uma dessas estruturas é chamada de **retículo endoplasmático liso**, ou **RE liso**. O RE liso é bastante heterogêneo e assume diferentes funções em diferentes locais. Alguns RE lisos são contínuos ao RE rugoso, e acredita-se que sejam os locais onde as proteínas que emergem da membrana são cuidadosamente dobradas, assumindo sua estrutura tridimensional. Outros tipos de RE liso não desempenham um papel direto no processamento das moléculas proteicas, mas regulam as concentrações intracelulares de algumas substâncias, como o cálcio. (Essas organelas são principalmente proeminentes nas fibras musculares, onde são chamadas de *retículo sarcoplasmático*, como veremos no Capítulo 13.)

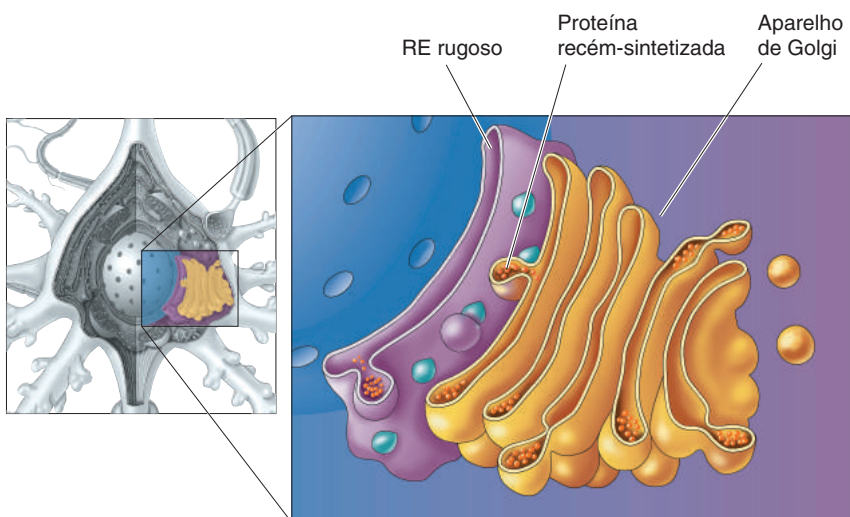
As pilhas de discos de membrana no soma, dispostas longe do núcleo, constituem o **aparelho de Golgi**, descrito em 1898 por Camillo Golgi (Figura 2.12). Esse é um sítio de intenso processamento químico “pós-tradução” de proteínas. Acredita-se que uma função importante do aparelho de Golgi seja a distribuição de certas proteínas destinadas a diferentes partes do neurônio, como os axônios e os dendritos.

A Mitocôndria. Outra organela muito abundante no soma é a **mitocôndria**. Nos neurônios, essas organelas com forma alongada como salsichas medem aproximadamente 1 µm de comprimento. Envolta pela membrana externa está a membrana interna, que forma uma série de pregas, chamadas de *cristas*. Entre as cristas existe um espaço chamado de *matriz* (Figura 2.13a).



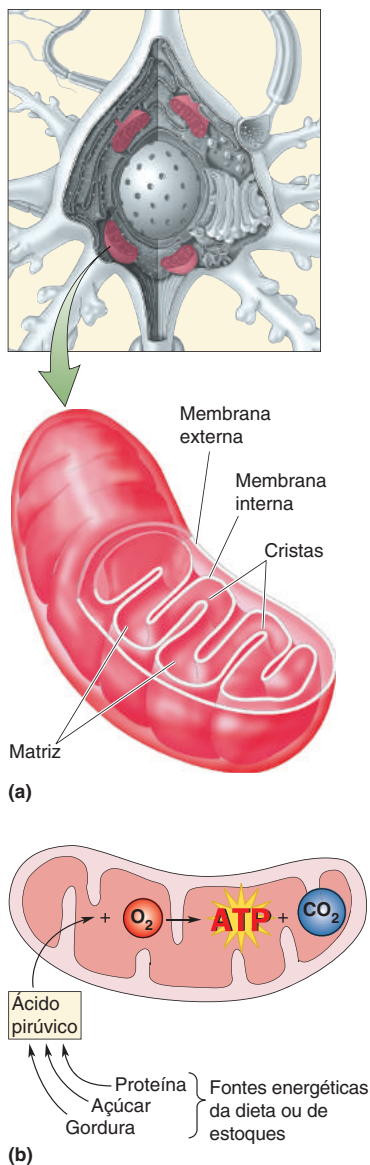
◀ **FIGURA 2.11**

Síntese proteica em um ribossomo livre e no RE rugoso. O RNAm liga-se a um ribossomo, iniciando a síntese proteica. **(a)** As proteínas sintetizadas nos ribossomos livres estão destinadas ao citosol. **(b)** As proteínas sintetizadas no RE rugoso estão destinadas a serem envelopadas por membranas ou serem inseridas nestas. As proteínas associadas à membrana inserem-se na mesma à medida que vão sendo sintetizadas.



◀ **FIGURA 2.12**

O aparelho de Golgi. Esta organela complexa seleciona proteínas recém-sintetizadas para entregá-las nos locais adequados do neurônio.



▲ FIGURA 2.13

O papel da mitocôndria. (a) Componentes de uma mitocôndria. (b) Respiração celular. O ATP é a moeda energética que sustenta as reações bioquímicas nos neurônios.

As mitocôndrias são o local da *respiração celular* (Figura 2.13b). Quando uma mitocôndria “inspira”, ela internaliza ácido pirúvico (derivado de açúcares e proteínas digeridos) e oxigênio, os quais permeiam o citosol. Dentro do compartimento interno da mitocôndria, o ácido pirúvico entra em uma série complexa de reações bioquímicas, chamada de *ciclo de Krebs*, assim denominada em homenagem ao pesquisador anglo-germânico Hans Krebs, que propôs essa via metabólica, em 1937. Os produtos bioquímicos do ciclo de Krebs geram energia, que, por outra série de reações dentro das cristas (chamada de *cadeia de transporte de elétrons*), resulta na adição de fosfato ao difosfato de adenosina (ADP), produzindo **trifosfato de adenosina (ATP)**, a fonte de energia da célula. Quando a mitocôndria “expira”, 15 moléculas de ATP são liberadas para cada molécula de ácido pirúvico metabolizado.

O ATP é a *moeda energética da célula*. A energia química armazenada no ATP é utilizada para manter a maioria das reações bioquímicas de um neurônio. Por exemplo, como veremos no Capítulo 3, proteínas específicas da membrana neuronal utilizam a energia gerada pela quebra da molécula de ATP em ADP para bombear certas substâncias através da membrana, estabelecendo concentrações diferentes entre os meios interno e externo do neurônio.

A Membrana Neuronal

A **membrana neuronal** serve como uma barreira que delimita o citoplasma internamente no neurônio e exclui certas substâncias presentes nos fluidos externos que banham os neurônios. A membrana tem aproximadamente 5 nm de espessura e é cravejada de proteínas. Como mencionado anteriormente, algumas das proteínas associadas à membrana bombeiam substâncias de dentro para fora. Outras formam poros que regulam quais substâncias podem acessar o interior do neurônio. Uma importante característica dos neurônios é que a composição proteica da membrana varia dependendo de sua localização, seja no soma, nos dendritos ou no axônio.

A função dos neurônios não pode ser compreendida sem o conhecimento da estrutura e da função da membrana neuronal e de suas proteínas associadas. De fato, esse tópico é de tamanha importância que passaremos boa parte dos próximos quatro capítulos estudando como as membranas conferem aos neurônios a sua notável capacidade de transferir sinais elétricos por todo o sistema nervoso central e pelo corpo.

O Citoesqueleto

Anteriormente, comparamos a membrana neuronal com a tenda de um circo, sustentada por um esqueleto interno. Esse esqueleto é chamado de **citoesqueleto**, e dá aos neurônios sua forma característica. Os “ossos” do citoesqueleto são os microtúbulos, os microfilamentos e os neurofilamentos (Figura 2.14). Contudo, ao contrário da sustentação da tenda do circo, o citoesqueleto não é estático. Os componentes do citoesqueleto são regulados de forma muito dinâmica e estão em constante movimento. Enquanto você lê esta sentença, seus neurônios provavelmente estão se mexendo em sua cabeça.

Microtúbulos. Medindo 20 nm de diâmetro, os **microtúbulos** são grandes e percorrem longitudinalmente os neuritos. Um microtúbulo se parece com um tubo retilíneo de paredes espessas. A parede desse tubo é composta por fios menores entrelaçados como em uma corda ao redor do centro oco do tubo. Cada um desses pequenos fios consiste da proteína chamada *tubulina*. Uma única molécula de tubulina é pequena e globular; o fio consiste na união de tubulinas, como contas de um colar. O processo de união das pequenas proteínas para formar um longo filamento é chamado de *polimerização*; o filamento

resultante é chamado de *polímero*. A polimerização e a despolimerização dos microtúbulos e, conseqüentemente, a forma neuronal, podem ser reguladas por vários sinais dentro do neurônio.

Uma classe de proteínas que participa da regulação da formação e função dos microtúbulos são as *proteínas associadas aos microtúbulos*, ou MAPs. Entre outras funções (muitas das quais ainda desconhecidas), as MAPs ancoram os microtúbulos uns aos outros e às outras partes do neurônio. Alterações patológicas em uma MAP axonal, chamada de proteína *tau*, têm sido associadas à demência que acompanha a doença de Alzheimer (Quadro 2.4).

Microfilamentos. Com apenas 5 nm de diâmetro, os **microfilamentos** apresentam aproximadamente a mesma espessura da membrana celular. Localizados por todo o neurônio, eles são particularmente mais numerosos nos neuritos. Os microfilamentos são formados por duas delgadas fitas trançadas, e estas são polímeros da proteína *actina*. A actina é uma das proteínas mais abundantes em todos os tipos celulares, incluindo os neurônios, e acredita-se que tenha um papel na mudança do formato celular. Na verdade, como veremos no Capítulo 13, os filamentos de actina estão criticamente envolvidos no mecanismo de contração muscular.

Assim como os microtúbulos, os microfilamentos de actina estão constantemente sendo polimerizados e despolimerizados, e esse processo é regulado por sinalizações nos neurônios. Além de estarem dispostos longitudinalmente ao longo dos neuritos, como os microtúbulos, os microfilamentos também estão intimamente associados com a membrana. Eles estão ancorados na membrana por meio de ligações com a rede de proteínas fibrosas que revestem a superfície interna da membrana celular como uma teia de aranha.

Neurofilamentos. Com diâmetro de 10 nm, os **neurofilamentos** possuem tamanho intermediário entre os microtúbulos e os microfilamentos. Eles existem em todas as células do corpo como *filamentos intermediários*; apenas nos neurônios são chamados de *neurofilamentos*. A diferença nos nomes, na verdade, reflete sutis diferenças na estrutura entre diferentes tecidos. Um exemplo de filamento intermediário diferente é a queratina, que, quando arranjada em feixes, constitui o pelo.

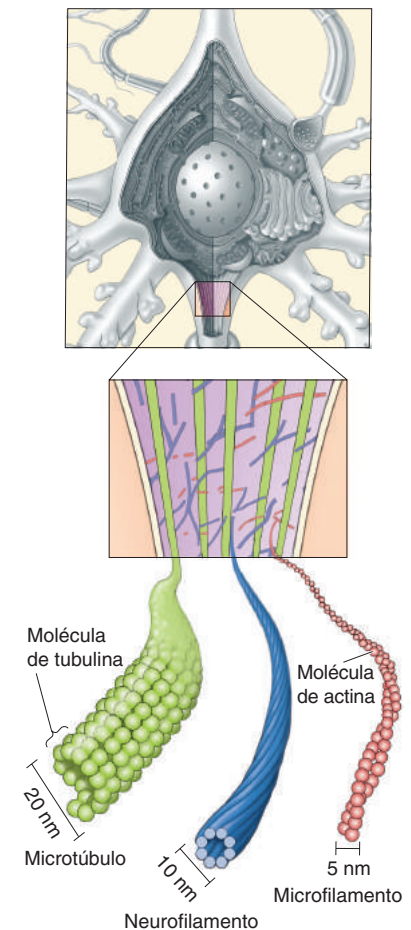
Dos diferentes tipos de estruturas fibrilares que discutimos, os neurofilamentos são os que mais se assemelham à estrutura dos ossos e dos ligamentos do esqueleto. Um neurofilamento consiste em múltiplas subunidades (blocos constitutivos) que estão organizadas como uma estrutura do tipo corda. Cada mecha de corda consiste em longas moléculas proteicas individuais, tornando os neurofilamentos mecanicamente muito resistentes.

O Axônio

Até agora, estudamos várias estruturas, como o soma, as organelas, a membrana e o citoesqueleto. Entretanto, nenhuma dessas estruturas é exclusiva dos neurônios, pois são encontradas em todas as células do nosso corpo. Contudo, agora analisaremos o axônio, uma estrutura exclusiva dos neurônios, altamente especializada nos processos de transferência de informações, cobrindo distâncias no sistema nervoso.

O axônio inicia em uma região chamada de **cone de implantação**, que se torna afilado para formar o segmento inicial do axônio propriamente dito (Figura 2.15). Duas características marcantes distinguem o axônio do soma:

1. Não há RE rugoso no axônio e há poucos, ou nenhum, ribossomos livres nos axônios maduros.
2. A composição proteica da membrana do axônio é fundamentalmente diferente daquela observada na membrana do soma.



▲ FIGURA 2.14

Componentes do citoesqueleto. O arranjo dos microtúbulos, neurofilamentos e microfilamentos proporciona aos neurônios o seu formato característico.



QUADRO 2.4 DE ESPECIAL INTERESSE

A Doença de Alzheimer e o Citoesqueleto Neuronal

Os neuritos são o aspecto estrutural mais marcante de um neurônio. Seus elaborados padrões de ramificação, críticos para o processamento de informações, refletem a organização do citoesqueleto subjacente. Portanto, é fácil de compreender que perturbações na estrutura do citoesqueleto neuronal resultem na perda devastadora das funções cerebrais. Um exemplo é a *doença de Alzheimer*, a qual é caracterizada pela desestruturação do citoesqueleto dos neurônios no córtex cerebral, uma região do encéfalo fundamental para as funções cognitivas. Essa doença e sua caracterização patológica foram descritas, em 1907, pelo médico alemão A. Alzheimer, em um artigo intitulado “Uma Doença Característica do Córtex Cerebral” (título original: A Characteristic Disease of the Cerebral Cortex). A seguir, estão alguns trechos do texto.

Um dos primeiros sintomas da doença em uma mulher de 51 anos foi um forte sentimento de ciúmes pelo seu marido. Rapidamente, ela passou a apresentar dificuldades crescentes de memória; ela não conseguia encontrar o caminho entre as peças de sua casa, arrastava objetos para um lado e para o outro, escondia-se, ou ainda, às vezes, pensava que havia pessoas querendo matá-la, e então começava a gritar alto.

Durante sua internação, seus gestos indicavam total desamparo. Ela estava desorientada quanto ao tempo e ao lugar. Certas vezes, declarava que não compreendia coisa alguma, que se sentia confusa e totalmente perdida. Algumas vezes, ela confundia a visita do médico com uma visita oficial e desculpava-se por um trabalho não feito, mas outras vezes começava a gritar de medo que o médico a operasse; ou em outras situações expulsava o médico, totalmente indignada, resmungando frases que indicavam seu medo de que o médico fosse atentar contra sua honra. De tempos em tempos, ela apresentava delírios, arrastando suas cobertas e lençóis, chamando por seu marido e sua filha e parecendo sofrer de alucinações auditivas. Com frequência, ela poderia gritar durante horas e horas com uma voz medonha.

Sua regressão mental avançou de forma constante. Após 4 anos e meio com a doença, a paciente morreu. No final, estava completamente apática, confinada à cama na posição fetal. (Bick et al., 1987, pp. 1-2.)

Após a morte da paciente, Alzheimer examinou amostras de seu encéfalo sob o microscópio. Ele observou especial-

mente alterações nas “neurofibrilas”, elementos do citoesqueleto que eram visualizados após impregnação com solução de prata.

O método de prata de Bielschowsky mostrou alterações características nas neurofibrilas. Entretanto, dentro de uma célula aparentemente normal, uma ou mais fibras podiam ser observadas, chamando a atenção pela sua grande espessura e impregnação específica à prata. Em um estágio mais avançado, muitas fibrilas arranjadas em paralelo mostravam as mesmas modificações. Então, essas fibrilas se acumulavam, formando feixes densos que, gradualmente, avançavam em direção à superfície celular. Ao final, o núcleo e o citoplasma desapareciam e apenas os feixes de fibrilas indicavam o local antes ocupado por um neurônio.

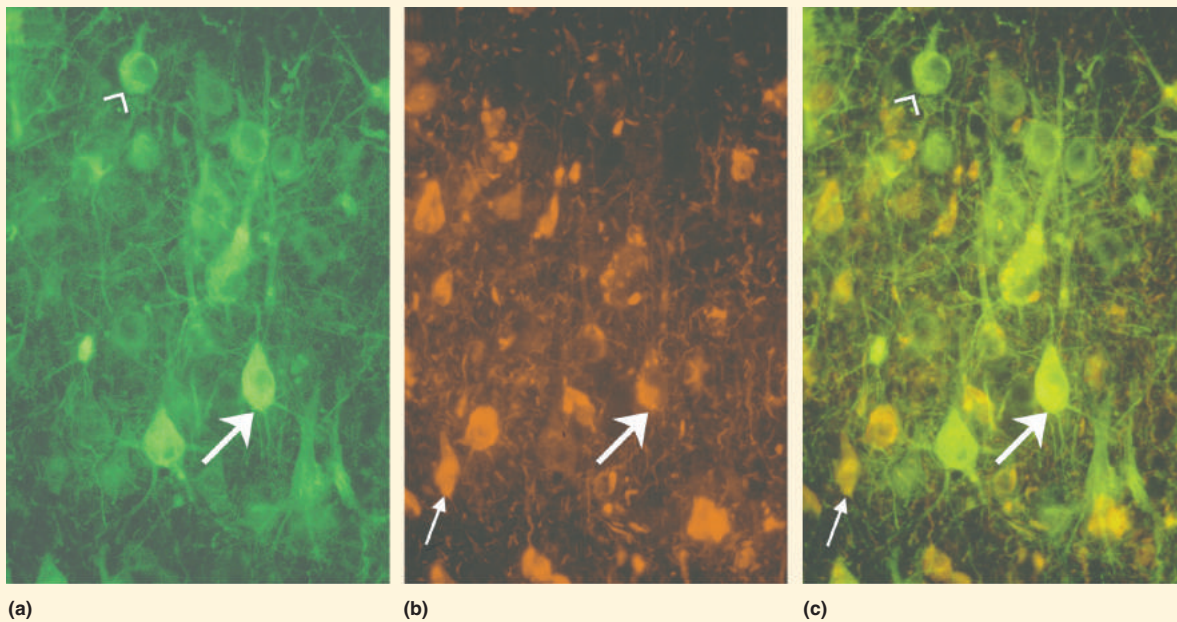
Uma vez que essas fibrilas se impregnam com os sais de prata de forma distinta das neurofibrilas normais, deve ter ocorrido uma modificação química na substância fibrilar. Essa pode ter sido a causa da sobrevivência das fibrilas frente a destruição da célula. Parece que essa transformação das fibrilas ocorre simultaneamente com o acúmulo de algum produto patológico do metabolismo do neurônio, o qual ainda não pode ser analisado. Cerca de um quarto a um terço de todos os neurônios do córtex cerebral mostravam essas alterações. Vários neurônios, principalmente nas camadas superficiais, haviam desaparecido completamente. (Bick et al., 1987, pp. 2-3.)

A gravidade da demência na doença de Alzheimer está bem relacionada com o número e a distribuição daquilo que hoje é chamado de *emaranhados neurofibrilares*, as “lâpidas” dos neurônios mortos ou que estão morrendo (Figura A). Realmente, como Alzheimer especulava, a formação dos emaranhados fibrilares no córtex cerebral provavelmente causa os sintomas da doença. A microscopia eletrônica revelou que a maioria dos emaranhados é formada por *filamentos helicoidais pareados*, longas proteínas fibrosas trançadas juntas, como os fios de uma corda (Figura B). Sabe-se, atualmente, que esses filamentos são formados por uma proteína associada aos microtúbulos, a proteína *tau*.

A proteína tau normalmente funciona como uma ponte entre os microtúbulos presentes nos axônios, assegurando que eles se estendam retilíneos e em paralelo entre si. Na doença de Alzheimer, a proteína tau desprende-se dos microtúbu-

Essas diferenças estruturais se refletem nas diferenças funcionais. Uma vez que não existem ribossomos, não há síntese proteica no axônio. Isso significa que todas as proteínas presentes no axônio devem se originar do soma, e são as diferentes proteínas da membrana do axônio que permitem ao mesmo funcionar como um “fio condutor” que envia informações ao longo de grandes distâncias.

Os axônios podem se estender por menos de um milímetro, ou podem alcançar mais de um metro de comprimento. Os axônios frequentemente se ramificam, e essas ramificações são chamadas de **colaterais axonais**, as quais podem viajar longas distâncias para se comunicarem com diferentes partes do sistema nervoso.

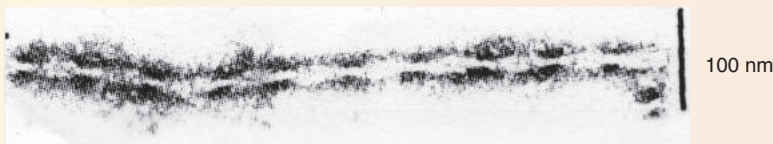
**Figura A**

Neurônios de um encéfalo humano com doença de Alzheimer. Os neurônios normais apresentam neurofilamentos, mas sem emaranhados neurofibrilares. **(a)** Tecido nervoso corado com um método que torna os neurofilamentos fluorescentes em verde, mostrando neurônios viáveis. **(b)** A mesma região do encéfalo, corada para mostrar a presença da proteína tau nos emaranhados neurofibrilares, revelada por fluorescência vermelha. **(c)** Sobreposição das imagens a e b. O neurônio indicado com a cabeça de seta contém neurofilamentos, mas sem emaranhados, e, portanto, está saudável. O neurônio indicado com a seta larga apresenta neurofilamentos, mas já começou a demonstrar acúmulos de tau, e, portanto, está doente. O neurônio indicado com a seta pequena nos campos b e c está morto, pois não contém neurofilamentos. O emaranhado restante é a lâpide de um neurônio morto pela doença de Alzheimer. (Fonte: cortesia do Dr. John Morrison e modificada de Vickers et al., 1994.)

los e se acumula no soma. Essa alteração nos microtúbulos causa o enrugamento do axônio, impedindo o fluxo normal da informação nos neurônios afetados.

O que causa essas mudanças na tau? As atenções têm sido direcionadas a uma outra proteína que se acumula no encéfalo dos pacientes com a doença de Alzheimer, chamada de *amiloide*. A pesquisa sobre a doença de Alzheimer anda rapidamente, porém o consenso hoje é de que a se-

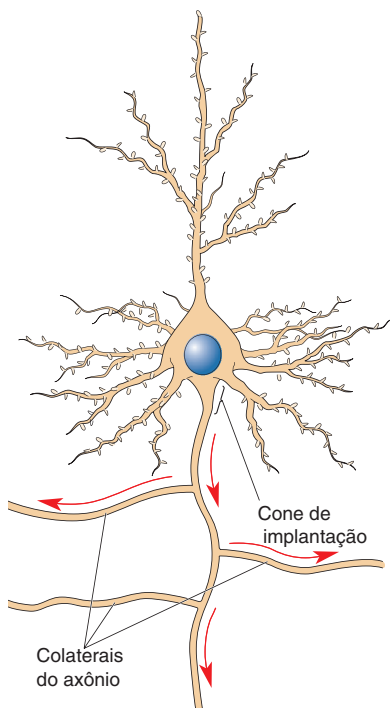
creção anormal da amiloide pelos neurônios seja o primeiro passo para um processo que desencadeia a formação dos emaranhados neurofibrilares e a demência. Atualmente, a esperança de intervenção terapêutica paira na busca por estratégias que provoquem a redução dos depósitos de amiloide no encéfalo. A necessidade de terapias eficazes é urgente: somente nos Estados Unidos da América, mais de 5 milhões de pessoas sofrem com essa trágica doença.

**Figura B**

Filamentos helicoidais pareados de um emaranhado. (Fonte: Goedert, 1996, Fig. 2b.)

Ocasionalmente, um colateral pode retornar e comunicar-se com a mesma célula que deu origem ao axônio ou com os dendritos de células vizinhas. Essas ramificações chamam-se *colaterais recorrentes*.

O diâmetro de um axônio é variável, medindo desde menos de 1 μm até cerca de 25 μm nos seres humanos, podendo atingir 1 mm nas lulas. Essa variação do diâmetro é relevante para as funções dos axônios. Como será explicado no Capítulo 4, a velocidade do sinal elétrico que percorre o axônio – o *impulso nervoso* – varia conforme o diâmetro do axônio. Quanto maior o calibre do axônio, mais rápida é a transmissão do impulso.



▲ FIGURA 2.15

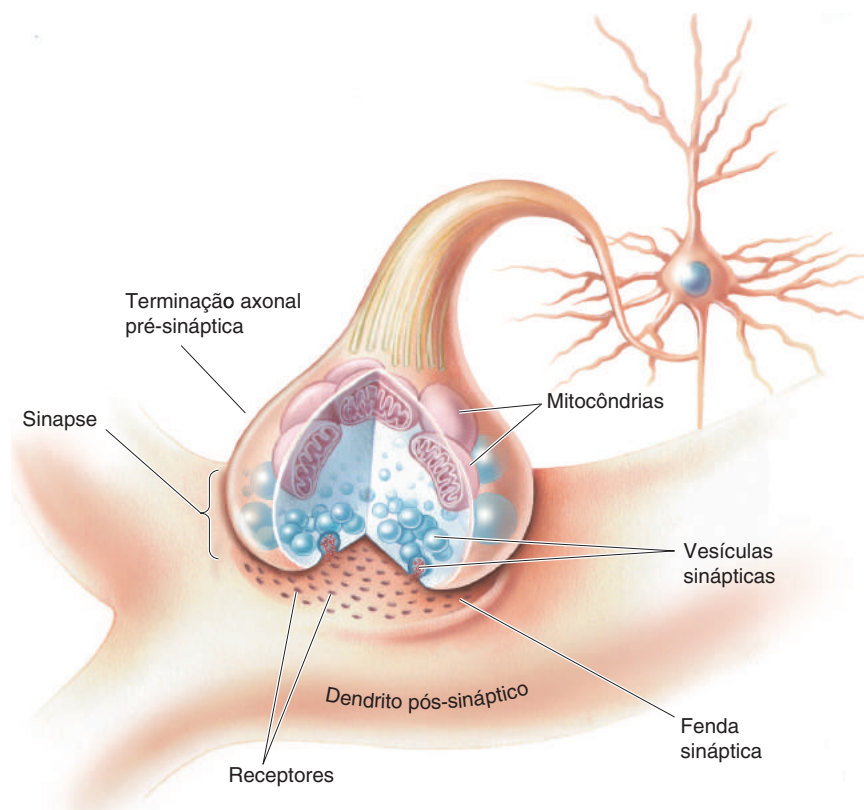
O axônio e os colaterais axonais.

O axônio funciona como um fio de telégrafo que envia impulsos elétricos a locais distantes no sistema nervoso. As setas indicam o sentido do fluxo de informação.

A Terminação Axonal. Todos os axônios têm um início (o cone de implantação), uma porção intermediária (o axônio propriamente dito) e uma porção final. A porção final é chamada de **terminação axonal**, ou **botão terminal**, referindo-se ao fato de que normalmente se parece com um disco intumescido (Figura 2.16). A terminação é o local onde o axônio entra em contato com outros neurônios (ou outros tipos de células) e passa a informação para eles. Esse ponto de contato é chamado de **sinapse**, uma palavra derivada do grego para “amarrar junto”. Às vezes, os axônios apresentam muitas ramificações curtas em suas regiões terminais, e cada ramificação forma uma sinapse com dendritos ou corpos celulares na mesma região. Essas ramificações são chamadas coletivamente de **arborização terminal**. Outras vezes, os axônios formam sinapses com regiões dilatadas ao longo de sua extensão antes de terminarem em outro lugar (Figura 2.17). Essas regiões intumescidas são chamadas de “*boutons en passant*” (botões ou terminações de passagem). Em qualquer dos casos, quando um neurônio estabelecer contato sináptico com outra célula, diz-se que ele inerva aquela célula, ou promove a **inervação**.

O citoplasma da terminação axonal difere daquele presente no restante do axônio em várias características:

1. Os microtúbulos não se estendem no terminal sináptico.
2. O terminal sináptico contém numerosas bolhas pequenas, envoltas por membranas, chamadas de **vesículas sinápticas**, que medem aproximadamente 50 nm de diâmetro.
3. A superfície interna da membrana que faz face à sinapse apresenta um revestimento particularmente denso de proteínas.
4. A terminação apresenta numerosas mitocôndrias, indicando uma alta demanda de energia no local.



► FIGURA 2.16

A terminação axonal e a sinapse.

As terminações axonais formam sinapses com os dendritos ou com o soma de outros neurônios. Quando um impulso nervoso chega à terminação axonal pré-sináptica, são liberadas moléculas de neurotransmissores das vesículas sinápticas na fenda sináptica. Os neurotransmissores ligam-se, então, a proteínas receptoras específicas, desencadeando a geração de sinalização elétrica ou química na célula pós-sináptica.

A Sinapse. Embora os Capítulos 5 e 6 sejam completamente dedicados a explicar o modo como é transferida a informação de um neurônio para outro através da sinapse, veremos uma prévia desse processo aqui. A sinapse tem dois lados: o *pré-sináptico* e o *pós-sináptico* (Figura 2.16). Esses nomes indicam a direção habitual do fluxo de informação de “pré” para “pós”. O lado pré-sináptico geralmente consiste em uma terminação axonal, ao passo que o lado pós-sináptico pode ser um dendrito ou soma de outro neurônio. O espaço entre a membrana pré-sináptica e a pós-sináptica é chamado de **fenda sináptica**. A transferência de informação através da sinapse de um neurônio para outro é chamada de **transmissão sináptica**.

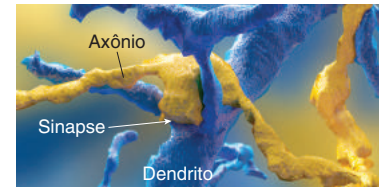
Na maioria das sinapses, a informação que viaja na forma de impulsos elétricos ao longo de um axônio é convertida, na terminação axonal, em um sinal químico, que atravessa a fenda sináptica. Na membrana pós-sináptica, esse sinal químico é convertido novamente em um sinal elétrico. O sinal químico é chamado de **neurotransmissor** e fica estocado nas vesículas sinápticas dentro da terminação, sendo liberado destas na fenda sináptica. Como veremos, diferentes neurotransmissores são usados por diferentes tipos de neurônios.

Essa transformação da informação, de-elétrica-para-química-para-elétrica, torna possível muitas das capacidades computacionais do encéfalo. Modificações desse processo estão envolvidas na memória e no aprendizado, e distúrbios nas transmissões sinápticas resultam em certos transtornos mentais. A sinapse também é o local de ação para muitas toxinas e para a maioria das drogas psicoativas.

Transporte Axoplasmático. Como já foi mencionado, uma característica do citoplasma dos axônios e da terminação axonal é a ausência de ribossomos. Como os ribossomos são as fábricas de proteínas da célula, sua ausência significa que as proteínas axonais devem ser sintetizadas no soma e então transportadas pelo axônio. De fato, na metade do século XIX, o fisiologista inglês Augustus Waller mostrou que os axônios não sobrevivem quando separados do corpo celular do qual se originam. A degeneração dos axônios que ocorre quando estes são separados é denominada *degeneração Walleriana*. Como pode ser detectada com certos métodos de coloração, a degeneração Walleriana é uma maneira de se traçar as conexões axonais no sistema nervoso central.

A degeneração Walleriana ocorre porque o fluxo normal de materiais do soma para a terminação axonal está interrompido. Esse movimento de material ao longo do axônio é chamado de **transporte axoplasmático**. Este foi primeiramente demonstrado pelos experimentos do neurobiólogo americano Paul Weiss e colaboradores na década de 1940. Eles descobriram que, se uma linha fosse amarrada ao redor de um axônio, materiais acumulariam-se no axônio, junto ao nó, mas no lado próximo ao soma. Quando o nó era desfeito, o material acumulado continuava a migrar ao longo do axônio a uma taxa de 1 a 10 mm por dia.

Essa foi uma descoberta notável, mas não é toda a história. Se todo o material se deslocasse ao longo do axônio exclusivamente por esse mecanismo de transporte, eles não chegariam às terminações dos axônios mais longos em menos de meio ano – muito tempo de espera para nutrir as sinapses “famintas”. No fim dos anos 1960, foram desenvolvidos métodos para acompanhar os movimentos de moléculas proteicas ao longo do axônio em direção à terminação. Esses métodos consistiam em injetar aminoácidos radioativos nos somas neuronais. Lembra-se que os aminoácidos são os blocos constitutivos das proteínas. Os aminoácidos “quentes” (radioativos) eram incorporados às proteínas, e a chegada de proteínas radioativas na terminação axonal era medida, para calcular a taxa de transporte. Esse *transporte axoplasmático rápido* (assim denominado para distingui-lo do *transporte axoplasmático lento*, descrito por Weiss) ocorria a uma taxa bastante alta, atingindo 1.000 mm por dia.

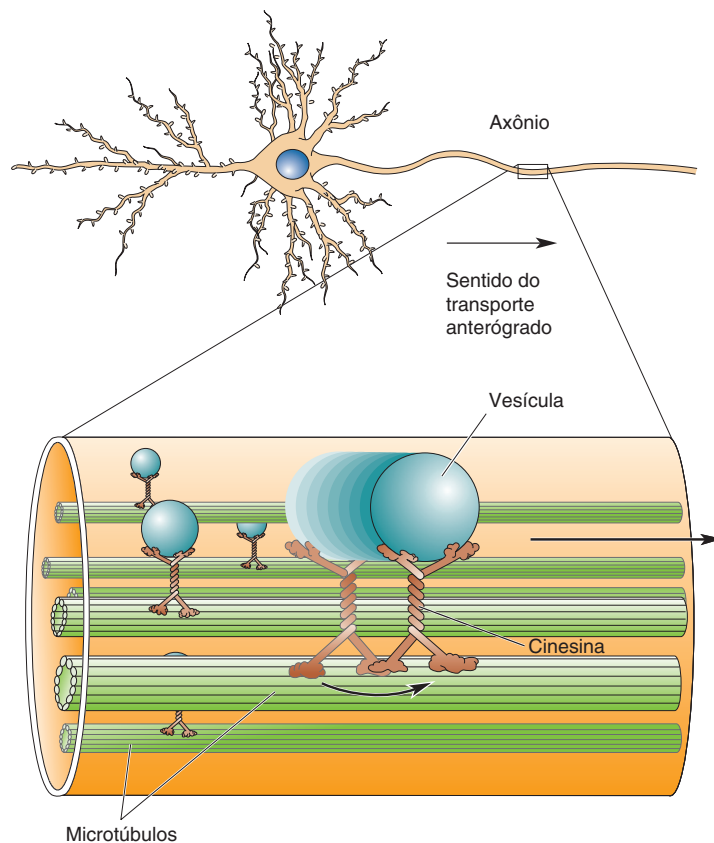


▲ FIGURA 2.17

Terminações en passant. Um axônio (em amarelo) faz sinapse sobre um dendrito (em azul) no ponto em que se encontram. Essa sinapse foi reconstruída a partir de imagens seriadas obtidas em um microscópio eletrônico. (Fonte: cortesia do Dr. Sebastian Seung, Universidade de Princeton, e de Kris Krug, Pop Tech.)

► FIGURA 2.18

Um mecanismo para o movimento de material sobre os microtúbulos do axônio. Acondicionado em vesículas envoltas em membrana, o material é transportado do soma para a terminação axonal pela ação de uma proteína chamada cinesina, a qual “caminha” sobre os microtúbulos, com gasto de ATP.



Atualmente, já se conhece muito sobre a maneira como funciona o transporte axoplasmático. O material é incluso dentro de vesículas, as quais, então, “caminham” ao longo dos microtúbulos do axônio. As “pernas” são formadas por uma proteína chamada *cinesina*, e o processo ocorre com gasto de ATP (Figura 2.18). A cinesina transporta material apenas do soma para a terminação. Todo o movimento de material nesse sentido é chamado de **transporte anterógrado**.

Além do transporte anterógrado, existe um mecanismo para o deslocamento de material ao longo do axônio no sentido da terminação para o soma. Acredita-se que esse processo sinaliza ao soma acerca de mudanças nas necessidades metabólicas da terminação axonal. O movimento nesse sentido, da terminação para o soma, é chamado de **transporte retrógrado**. O mecanismo molecular é semelhante ao do transporte anterógrado, exceto pelo tipo de “pernas”, que para o transporte retrógrado são constituídas por uma proteína diferente, chamada de *dineína*. Tanto os mecanismos de transporte anterógrado quanto retrógrado têm sido utilizados pelos neurocientistas como formas de traçar as conexões no sistema nervoso central (Quadro 2.5).

Os Dendritos

O termo *dendrito* é derivado da palavra grega para “árvore”, referindo-se ao fato de que os neuritos se assemelham aos ramos de uma árvore à medida que se projetam do soma. Os dendritos de um único neurônio são coletivamente chamados de **árvore dendrítica**, ou arborização dendrítica, e cada ramo da árvore é chamado de *ramo dendrítico*. As grandes variedades de formas e tamanhos das árvores dendríticas são utilizadas para classificar os diferentes grupos de neurônios.

Como os dendritos funcionam no neurônio de forma similar a antenas, eles recebem milhares de sinapses (Figura 2.19). A membrana dendrítica que está sob as sinapses (a membrana *pós-sináptica*) apresenta muitas moléculas de



QUADRO 2.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Pegando Carona com o Transporte Retrógrado

O transporte anterógrado rápido de proteínas ao longo dos axônios foi demonstrado pela injeção de aminoácidos radioativos no soma. O sucesso desse método imediatamente sugeriu uma forma de mapear as conexões cerebrais. Por exemplo, para determinar para quais locais no encéfalo os neurônios do olho enviam seus axônios, injetou-se no olho o aminoácido prolina marcado com um isótopo radioativo. A prolina foi incorporada em proteínas nos somas, que foram, então, transportadas para as terminações axonais. Com o uso de uma técnica chamada *autorradiografia*, a localização das terminações axonais radioativas pôde ser detectada, revelando, assim, a projeção das conexões entre os olhos e o encéfalo.

Subsequentemente, os pesquisadores descobriram que o transporte retrógrado também poderia ser utilizado para desvendar as conexões no encéfalo. Por mais estranho que possa parecer, a enzima peroxidase de rabanete (HRP, do inglês, *horseradish peroxidase*) é seletivamente captada pelas terminações axonais e, então, transportada de forma retrógrada para o soma. Uma reação química pode então ser utilizada, em cortes de tecido nervoso, para a visualização do local onde se encontra a HRP. Esse método é comumente utilizado para traçar as conexões no sistema nervoso (Figura A).

Alguns vírus também podem utilizar o transporte retrógrado para infectar neurônios. Por exemplo, a forma oral do vírus da herpes penetra nas terminações axonais dos lábios e da boca e é transportada para os corpos celulares desses neurônios. Ali, o vírus comumente permanece inativo até que ocorra um estresse físico ou emocional (p. ex., um primeiro encontro com alguém em quem você esteja interessado(a)); nesse momento, ele replica-se e retorna à terminação nervosa, provocando uma ferida dolorosa. Da mesma forma, o

vírus da raiva penetra no sistema nervoso via transporte retrógrado, através das terminações periféricas da pele. Entretanto, uma vez no soma, o vírus não demora para se replicar inúmeras vezes, matando o seu neurônio hospedeiro. O vírus é, então, captado por outros neurônios dentro do sistema nervoso, e o processo repete-se inúmeras vezes, geralmente até a morte da vítima.

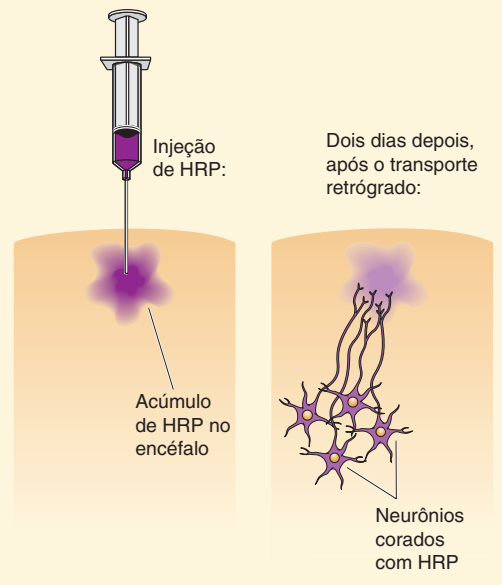
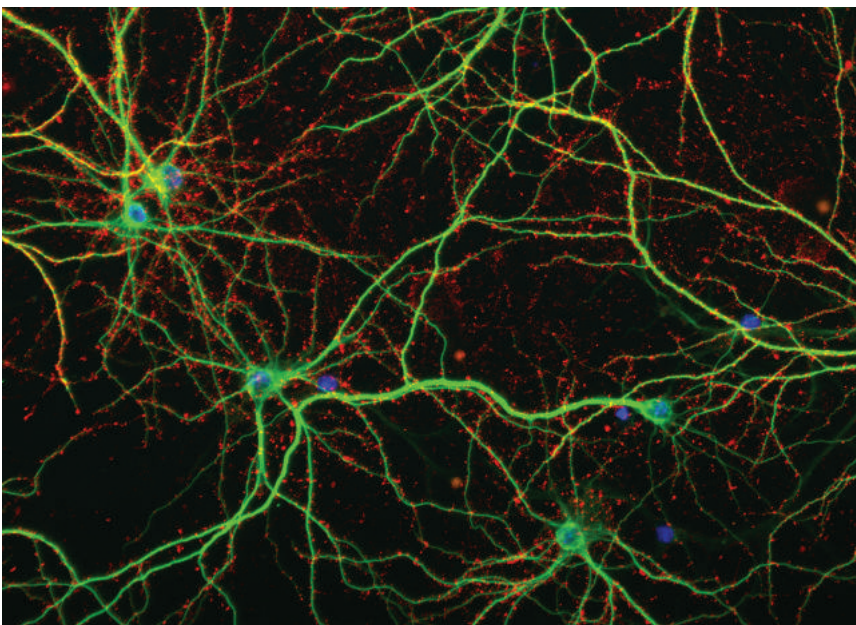


Figura A



◀ FIGURA 2.19

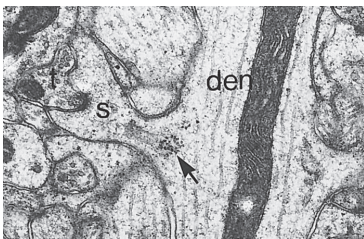
Dendritos recebendo aferências sinápticas das terminações axonais.

Por meio de um método que revela a distribuição de uma proteína associada aos microtúbulos, os neurônios foram marcados com fluorescência verde. As terminações axonais aparecem fluorescentes em laranja-avermelhado por um método que revela a distribuição de vesículas sinápticas. Os núcleos aparecem corados em azul fluorescente. (Fonte: Dr. Asha Bhakar, Instituto de Tecnologia de Massachusetts.)



▲ FIGURA 2.20

Espinhos dendríticos. Esta é uma reconstrução em computador de um segmento de dendrito, mostrando os espinhos com forma e tamanho variados. Cada espinho é a porção pós-sináptica recebendo uma ou duas terminações axonais. (Fonte: Harris & Stevens, 1989, imagem de capa.)



▲ FIGURA 2.21

Polirribossomos pós-sinápticos. Esta eletromicrografia mostra um dendrito (den) com um agrupamento de polirribossomos (seta) na base de um espinho dendrítico (s) que recebe uma sinapse de uma terminação axonal (t). (Fonte: cortesia do Dr. Oswald Steward, Universidade da Califórnia, Irvine.)

proteínas especializadas, chamadas de **receptores**, as quais detectam os neurotransmissores na fenda sináptica.

Os dendritos de alguns neurônios estão recobertos por estruturas especializadas, chamadas de **espinhos dendríticos**, que recebem alguns tipos de aferências sinápticas. Os espinhos se parecem com pequenas bolsas penduradas em torno do dendrito (Figura 2.20). A morfologia incomum dos espinhos tem fascinado os neurocientistas desde a sua descoberta por Cajal. Acredita-se que eles isolem várias reações químicas que são disparadas por alguns tipos de ativação sináptica. A estrutura do espinho é sensível ao tipo e à intensidade da atividade sináptica. Alterações incomuns têm sido detectadas no encéfalo de sujeitos com distúrbios cognitivos (Quadro 2.6).

Na maioria das vezes, o citoplasma dos dendritos assemelha-se àquele presente nos axônios. O citoplasma está repleto de elementos do citoesqueleto e de mitocôndrias. Uma diferença interessante é que polirribossomos podem ser observados nos dendritos, frequentemente sob os espinhos (Figura 2.21). Pesquisas sugerem que a transmissão sináptica possa promover a síntese proteica de forma localizada em alguns neurônios. No Capítulo 25, veremos que a regulação sináptica da síntese proteica é crucial para o armazenamento da informação no encéfalo.

CLASSIFICANDO OS NEURÔNIOS

É provável que nós nunca compreendamos como cada um dos 85 milhões de neurônios existentes no nosso sistema nervoso contribui para as funções do encéfalo. Contudo, se pudéssemos mostrar que todos os neurônios no encéfalo podem ser classificados e que, dentro de cada categoria, todos os neurônios funcionam de forma idêntica? A complexidade do problema poderia ser reduzida à compreensão da contribuição característica de cada categoria, em vez de cada célula. É com essa esperança que os neurocientistas têm tentado formular esquemas para a classificação dos neurônios.

Classificação pela Estrutura Neuronal

Esforços para classificar os neurônios começaram, de fato, com o desenvolvimento do procedimento de Golgi. Essa sistemática de classificação baseada na morfologia de dendritos, axônios e nas estruturas que eles inervam é utilizada ainda hoje.

Número de Neuritos. Os neurônios podem ser classificados de acordo com o número total de neuritos (axônios e dendritos) que se estendem a partir do soma (Figura 2.22). Um neurônio que apresenta um único neurito é dito **unipolar**. Se possuir dois neuritos, a célula é **bipolar**, e, se apresentar três ou mais, é multipolar. A maioria dos neurônios no encéfalo é **multipolar**.

Dendritos. As arborizações dendríticas podem variar muito de um tipo de neurônio para outro. Algumas têm inspirado uma nomenclatura elegante como “célula de dois buquês” ou “célula candelabro”. Outras têm nomes mais utilitários, como “células alfa”. A classificação geralmente é específica para uma determinada área do encéfalo. Por exemplo, no córtex cerebral (a camada mais externa do cérebro), existem duas grandes classes: as **células estreladas** (com forma de estrela) e as **células piramidais** (com forma piramidal) (Figura 2.23).

Os neurônios também podem ser classificados de acordo com a presença de espinhos dendríticos. Aqueles que os possuem são chamados de **espinhosos**, ao passo que os que não os possuem são chamados de **não espinhosos**. Essa sistemática de classificação dendrítica pode ser combinada. Por exemplo, no córtex cerebral, todas as células piramidais são espinhosas. As células estreladas, por outro lado, podem ser espinhosas ou não.



QUADRO 2.6 DE ESPECIAL INTERESSE

A Deficiência Intelectual e os Espinhos Dendríticos

A elaborada arquitetura de uma árvore dendrítica neuronal reflete a complexidade de suas conexões sinápticas com outros neurônios. O funcionamento do sistema nervoso depende dessas conexões sinápticas altamente precisas, que são formadas durante o período fetal e aprimoradas durante o início da infância. Não é surpreendente que esse processo complexo de desenvolvimento seja vulnerável a distúrbios. Diz-se que ocorre deficiência intelectual quando um distúrbio no desenvolvimento cerebral resulta em função cognitiva abaixo da média, dificultando o comportamento adaptativo.

A utilização de testes padronizados indica que a inteligência na população em geral está distribuída como uma curva em forma de sino (curva Gaussiana). Por convenção, o quociente médio de inteligência (QI) é estabelecido como 100. Aproximadamente dois terços de toda a população estão 15 pontos (um desvio-padrão) abaixo ou acima da média e 95% está 30 pontos (dois desvios-padrão) abaixo ou acima dessa média.* Pessoas com escores de inteligência abaixo de 70 são consideradas com deficiência intelectual se as alterações cognitivas afetarem sua capacidade de adaptação comportamental ao ambiente em que vivem. Cerca de 2 a 3% dos seres humanos se enquadram nessa classificação.

A deficiência intelectual pode ter muitas causas. As formas mais graves estão associadas a problemas genéticos. Um exemplo é a condição chamada de *fenilcetonúria* (PKU, do inglês, *phenylketonuria*). A anormalidade básica é um déficit na enzima hepática que metaboliza o aminoácido fenilalanina, ingerido na dieta. Crianças nascidas com PKU apresentam um nível anormalmente alto desse aminoácido no sangue e no encéfalo. Caso a condição não seja tratada, o crescimento do encéfalo fica comprometido, resultando em deficiência intelectual grave. Outro exemplo é a *síndrome de Down*, que ocorre quando o feto possui uma cópia extra do cromossomo 21, interferindo na expressão gênica normal durante o desenvolvimento do encéfalo.

Outra causa de deficiência intelectual são os problemas ocorridos durante a gestação, como infecção materna por rubéola e desnutrição. Crianças nascidas de mães alcoolistas frequentemente apresentam *síndrome alcoólica fetal*, que compreende uma constelação de anormalidades do desenvolvimento, incluindo a deficiência intelectual. Entre outras causas para a deficiência intelectual estão a asfixia da criança durante o parto e o estado de miséria ou empobrecimento ambiental – a falta de boa nutrição, socialização e estímulo sensorial – durante a fase inicial da infância.

Enquanto algumas formas de deficiência intelectual apresentam correlações físicas muito claras (p. ex., déficit no crescimento, anormalidades da estrutura da cabeça, das mãos e do corpo), muitos casos apresentam apenas manifestações comportamentais. O encéfalo desses sujeitos é aparentemente normal. Como, então, podemos explicar a grave dis-

função cognitiva? Uma pista importante veio de uma pesquisa na década de 1970 de Miguel Marin-Padilla, pesquisador da Faculdade de Dartmouth, e de Dominick Purpura, trabalhando na Escola de Medicina Albert Einstein, em Nova Iorque. Eles estudavam o encéfalo de crianças com deficiência intelectual, utilizando o procedimento de Golgi, e descobriram notáveis alterações na estrutura dendrítica. Os dendritos das crianças com deficiência intelectual apresentavam muito menos espinhos dendríticos, e os espinhos que possuíam eram anormalmente longos e finos (Figura A). A extensão das alterações nos espinhos correlacionava-se com o grau de deficiência intelectual.

Os espinhos dendríticos são um importante local de aferências sinápticas. Purpura salientou que o padrão dos espinhos dendríticos nas crianças com deficiência intelectual era semelhante ao observado em fetos humanos normais. Ele propôs que a deficiência intelectual fosse um reflexo de falha na formação das conexões normais no cérebro. Nas três décadas que se seguiram após a publicação desse importante trabalho, foi estabelecido que o desenvolvimento sináptico normal, incluindo a maturação dos espinhos dendríticos, depende muito do ambiente durante o período neonatal e o início da infância. Um ambiente empobrecido durante esse “período crítico” do desenvolvimento pode levar a profundas mudanças nos circuitos cerebrais. Entretanto, existem algumas boas notícias. Muitas das modificações impostas pela privação no encéfalo podem ser revertidas se a intervenção ocorrer suficientemente cedo. No Capítulo 23, aprofundaremos o estudo acerca do papel da experiência no desenvolvimento do encéfalo.

Dendrito de uma criança normal



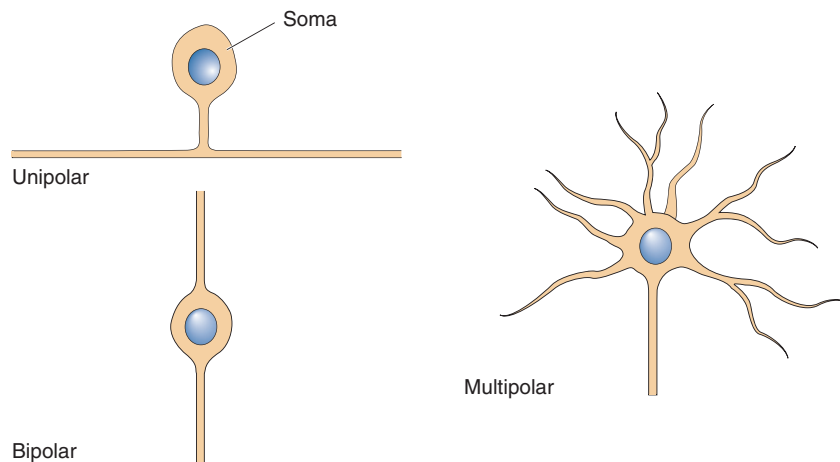
Dendrito de uma criança com deficiência intelectual



10 m

Figura A
Dendrito normal e dendrito anormal. (Fonte: Purpura, 1974, Fig. 2A.)

*N. de T. Vários autores apontam limitações críticas desses testes aparentemente objetivos e universais (p. ex., diferenças culturais e de nível socioeconômico), de modo que, embora discriminem adequadamente casos extremos (como no caso da deficiência intelectual), não são confiáveis quando se pretende comparar “diferenças de inteligência” entre grupos humanos na população em geral.



► FIGURA 2.22
Classificação dos neurônios com base no número de neuritos.

Conexões. A informação chega ao sistema nervoso por meio dos neurônios que apresentam neuritos nas superfícies sensoriais do corpo, como a pele e a retina. As células com esse tipo de conexão são os **neurônios sensoriais primários**. Outros neurônios possuem axônios que fazem sinapses com os músculos e comandam movimentos; estes são chamados de **neurônios motores**. No entanto, a maioria dos neurônios do sistema nervoso forma conexões apenas com outros neurônios. De acordo com esse esquema de classificação, essas células são chamadas de **interneurônios**.

Comprimento do Axônio. Alguns neurônios possuem longos axônios que se estendem de uma parte do encéfalo para outra; estes são chamados de *neurônios de Golgi tipo I*, ou *neurônios de projeção*. Outros neurônios possuem axônios curtos, que não vão além do entorno do corpo celular; estes são chamados de *neurônios de Golgi tipo II*, ou *neurônios de circuito local*. No córtex cerebral, por exemplo, as células piramidais geralmente apresentam longos axônios que se estendem para outras áreas do encéfalo e, portanto, são neurônios de Golgi tipo I. As células estreladas, ao contrário, apresentam axônios que nunca deixam o córtex cerebral e, portanto, são neurônios de Golgi tipo II.

Classificação pela Expressão Gênica

Sabemos, atualmente, que a maioria das diferenças entre os neurônios pode ser explicada em termos genéticos. Por exemplo, as diferenças na expressão gênica determinam que as células piramidais e as estreladas desenvolvam formatos distintos. Quando se conhece uma diferença genética, essa informação pode ser utilizada para criar um camundongo transgênico, que permite a investigação detalhada dos neurônios de determinada classe. Por exemplo, um gene exógeno que codifica uma proteína fluorescente pode ser introduzido e ficar sob o controle de um gene promotor específico de um tipo celular. A **proteína fluorescente verde** (abreviada de **GFP**, do inglês, *green fluorescent protein*), codificada por um gene descoberto em medusas, é comumente utilizada na pesquisa em neurociências. Quando iluminada com um determinado comprimento de onda, a GFP fluoresce em verde brilhante, permitindo a visualização do neurônio em que ela estiver sendo expressa. Métodos de engenharia genética têm sido muito utilizados para medir e manipular as funções dos neurônios de diferentes categorias (Quadro 2.7).

Sabemos, há algum tempo, que uma importante maneira de se diferenciar neurônios é pelos neurotransmissores que estes produzem e liberam. As diferenças nos neurotransmissores derivam de diferenças na expressão das proteínas envolvidas na síntese, estocagem e utilização de neurotransmissor. A compreensão dessas diferenças na expressão gênica permite uma classificação de

neurônios com base em seus neurotransmissores. Por exemplo, todos os neurônios motores que comandam os movimentos voluntários liberam *acetilcolina* nas suas sinapses; essas células motoras são classificadas, então, como *colinérgicas*, isto é, elas expressam os genes que permitem o uso de um neurotransmissor específico. Conjuntos de células que utilizam o mesmo neurotransmissor constituem os sistemas de neurotransmissores no encéfalo (ver Capítulos 6 e 15).

GLIA

Apesar da maior atenção neste capítulo ser dada aos neurônios, justificada pelo estado atual do conhecimento, alguns neurocientistas consideram a glia como o “gigante adormecido” da neurociência. De fato, seguimos descobrindo que a glia contribui de maneira muito mais importante para o processamento das informações no sistema nervoso central do que tem sido considerado ao longo da história. Apesar disso, as evidências continuam indicando que a glia contribui para a atividade neural principalmente oferecendo suporte às funções neuronais. Ainda que seu papel possa ser subordinado, sem a glia o sistema nervoso não funcionaria corretamente.

Astrócitos

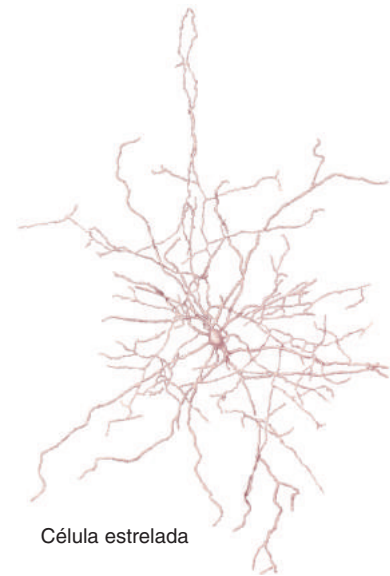
As células gliais mais numerosas no encéfalo são os **astrócitos** (Figura 2.24). Essas células preenchem os espaços entre os neurônios. O espaço existente entre os neurônios e os astrócitos no encéfalo mede apenas 20 nm de espessura. Consequentemente, os astrócitos provavelmente influenciam a possibilidade de um neurito crescer ou se retrair.

Um papel essencial dos astrócitos é a regulação do conteúdo químico desse *espaço extracelular*. Por exemplo, os astrócitos envolvem as sinapses no sistema nervoso central (Figura 2.25), restringindo a difusão de moléculas neurotransmissoras que foram liberadas. Os astrócitos também possuem proteínas especiais em suas membranas que removem ativamente os neurotransmissores da fenda sináptica. Uma descoberta recente e inesperada é que a membrana dos astrócitos também apresenta receptores para os neurotransmissores que, assim como nos neurônios, podem desencadear eventos bioquímicos e elétricos no interior da célula glial. Além de regular os neurotransmissores, os astrócitos também controlam rigorosamente as concentrações extracelulares de diversas substâncias que poderiam interferir na função neuronal adequada. Por exemplo, os astrócitos regulam a concentração de íons potássio no líquido extracelular.

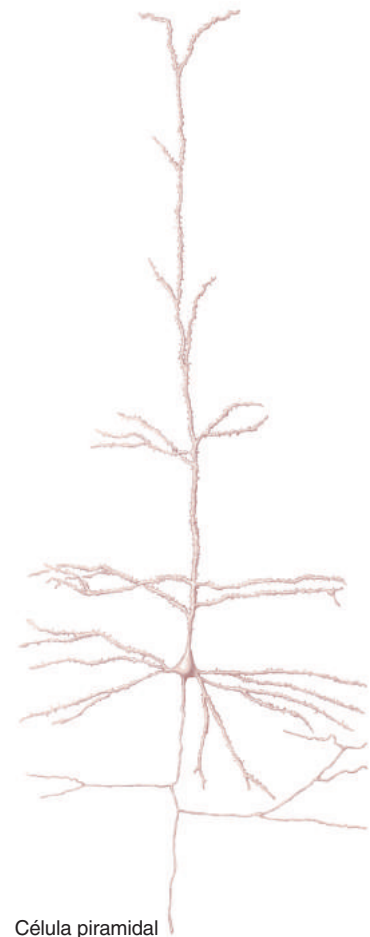
Glia Formadora de Mielina

Ao contrário dos astrócitos, a função principal dos **oligodendrócitos** e das **células de Schwann** é bem clara. Essas células gliais formam as camadas de membrana que fazem o isolamento dos axônios. Alan Peters, anatomista da Universidade de Boston, foi um pioneiro no estudo do sistema nervoso com microscopia eletrônica e mostrou que esse envoltório, chamado de **mielina**, enrola-se, formando uma espiral que envolve os axônios (Figura 2.26). Como o axônio se ajusta ao interior desse envoltório espiralado como uma espada em sua bainha, o nome *bainha de mielina* descreve todo o envoltório. A bainha de mielina é interrompida periodicamente, deixando pequenos espaços onde a membrana axonal está exposta. Esta região é chamada de **nódulo de Ranvier** (Figura 2.27).

Veremos, no Capítulo 4, que a mielina serve para acelerar a propagação dos impulsos nervosos ao longo do axônio. Os oligodendrócitos e as células de Schwann diferem em sua localização e em outras características. Por exemplo, os oligodendrócitos são encontrados apenas no sistema nervoso central (encéfalo e medula), ao passo que as células de Schwann são encontradas somente



Célula estrelada



Célula piramidal

▲ FIGURA 2.23

Classificação dos neurônios baseada na estrutura da árvore dendrítica.

As células estelares e piramidais diferenciam-se pelo arranjo de seus dendritos, sendo encontrados dois tipos de neurônios no córtex cerebral.



QUADRO 2.7 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Compreendendo a Estrutura e a Função Neuronal com a Incrível Cre

Um tipo de célula do corpo pode ser distinguido de outro tipo celular pelo padrão de genes que as células expressam como proteínas. Da mesma forma, diferentes classes de neurônios podem ser identificadas pelos genes que expressam. Com métodos modernos de engenharia genética, o conhecimento de que um gene se expressa unicamente em um tipo de neurônio pode ajudar a determinar as contribuições desse tipo celular para o funcionamento do sistema nervoso.

Consideraremos, como exemplo, os neurônios que expressam o gene que codifica a proteína colina-acetiltransferase (ChAT). A ChAT é uma enzima que sintetiza o neurotransmissor acetilcolina e se expressa apenas nos “neurônios colinérgicos” que utilizam acetilcolina, uma vez que somente esses neurônios possuem os fatores de transcrição que agem sobre o promotor desse gene. Se inserirmos no genoma de um camundongo um transgene produzido para ficar sob o controle do mesmo promotor, esse transgene exógeno

também será expresso somente em neurônios colinérgicos. Se o transgene expressa a enzima Cre-recombinase (assim denominada porque ela “cria recombinação”), derivada de um vírus bacteriófago, podemos forçar esses neurônios colinérgicos a entregar seus segredos de inúmeras maneiras. Examinaremos como.

A cre-recombinase reconhece as sequências curtas de DNA, chamadas de *sítios LoxP*^{*}, que podem ser inseridas de cada lado de um outro gene. O DNA entre os sítios LoxP é chamado de “floxado”, ou seja, flanqueado pelos dois sítios LoxP. A Cre-recombinase funciona para deletar ou extrair o gene entre os sítios LoxP. Com o cruzamento do “camundongo Cre” com o “camundongo floxado” pode-se

^{*}N. de T. O nome LoxP vem de *locus* de cruzamento ou “crossover” ou apenas “X-over” no bacteriófago P1, de onde deriva a Cre-recombinase.

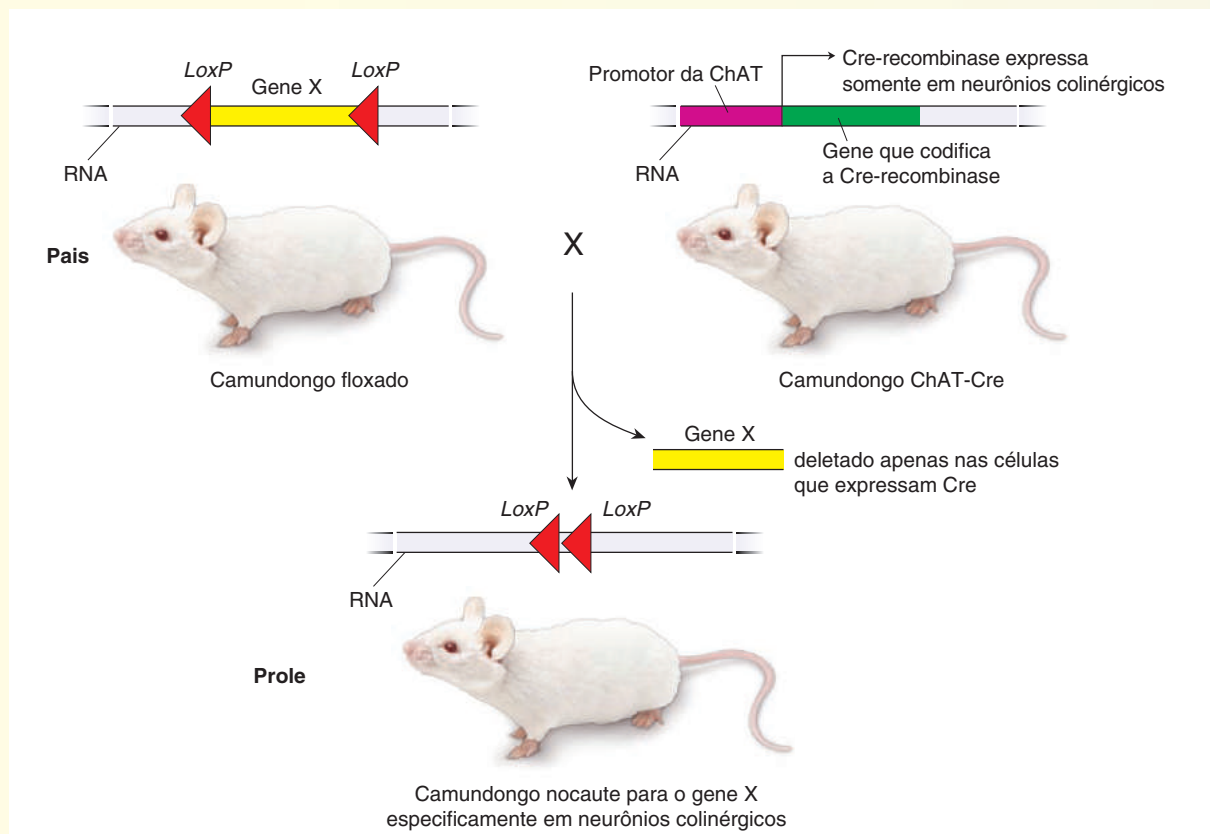


Figura A

A criação de um camundongo com um gene nocaute somente em neurônios colinérgicos é realizada cruzando-se um camundongo floxado com o gene de interesse (gene X) flanqueado pelos sítios LoxP com outro camundongo no qual a Cre-recombinase está sob o controle do promotor da ChAT. Na prole, o gene X será deletado somente nas células que expressam Cre, ou seja, nos neurônios colinérgicos.

gerar camundongos nos quais há um gene deletado em apenas um tipo específico de neurônio.

Em um exemplo simples, podemos questionar como neurônios colinérgicos reagem à deleção de outro gene que eles normalmente expressam, digamos, o gene X. Para responder a essa questão, fazemos o cruzamento dos camundongos que tenham o gene X floxadado (os “camundongos floxadados”) com os camundongos que expressam Cre sob o controle do promotor da ChAT (os “camundongos ChAT-Cre”). Na prole, o gene floxadado será removido apenas naqueles neurônios que expressam Cre, ou seja, somente nos neurônios colinérgicos (Figura A).

Nós também podemos usar Cre para provocar a expressão de novos transgenes nos neurônios colinérgicos. Em geral, a expressão de um transgene requer que incluamos uma sequência de promotor a montante da região que codifica a proteína. A transcrição do transgene falhará se uma sequência de término for inserida entre este promotor e a sequência de codificação da proteína. Considere, agora, o que ocorre se

gerarmos um camundongo transgênico com esta sequência de término flanqueada pelos sítios LoxP. O cruzamento deste camundongo com aquele camundongo ChAT-Cre gera uma prole na qual o transgene se expressará *somente* em neurônios colinérgicos, uma vez que a sequência de término foi removida somente nesses neurônios (Figura B).

Se planejarmos este transgene para codificar uma proteína fluorescente, podemos usar a fluorescência para examinar a estrutura e as conexões desses neurônios colinérgicos. Se planejarmos este transgene para expressar uma proteína que fluoresce somente quando são gerados impulsos pelos neurônios, poderemos monitorar a atividade dos neurônios colinérgicos medindo os *flashes* de luz. Se planejarmos este transgene para expressar uma proteína que mata ou silencia o neurônio, poderemos ver como a função do sistema nervoso fica alterada na ausência dos neurônios colinérgicos. As possíveis manipulações dos neurônios colinérgicos por meio dessa proeza da engenharia genética são limitadas apenas pela imaginação do cientista.

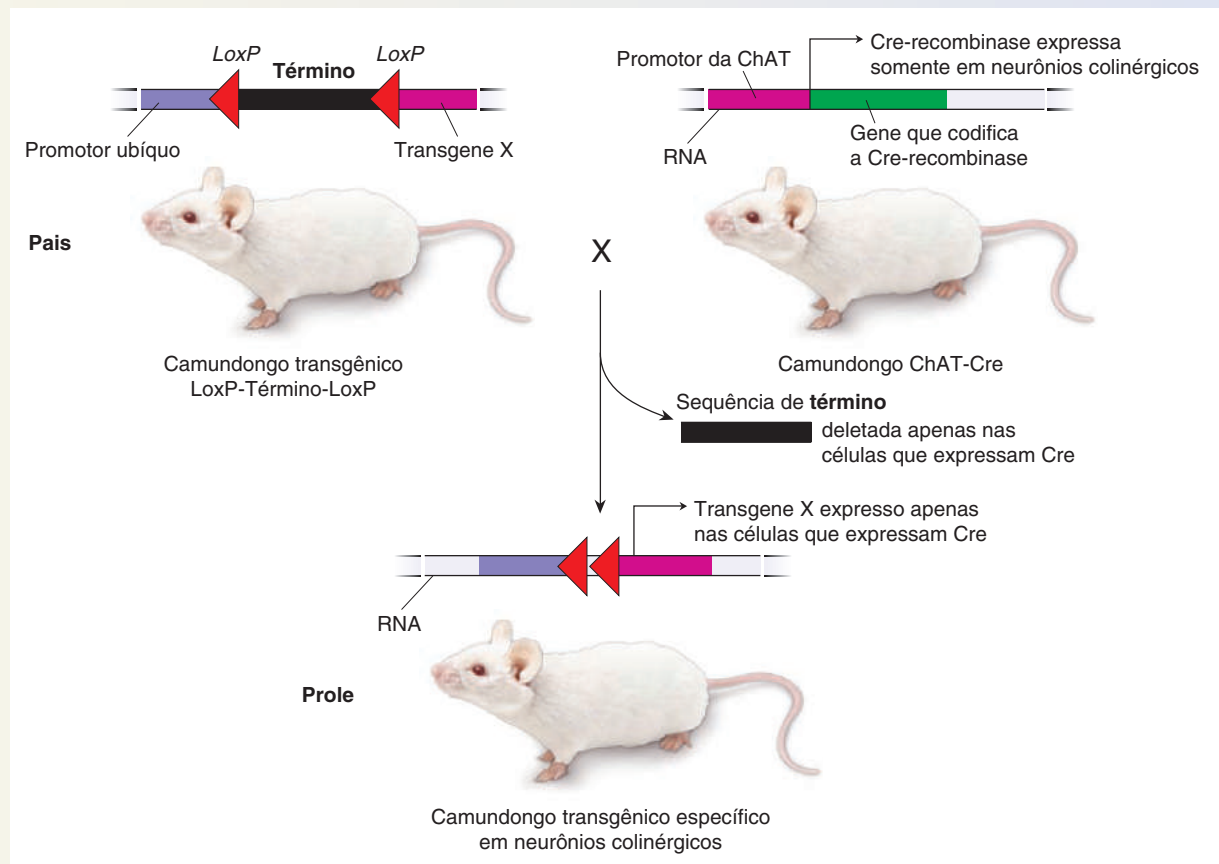
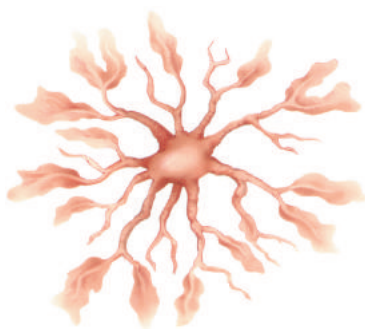


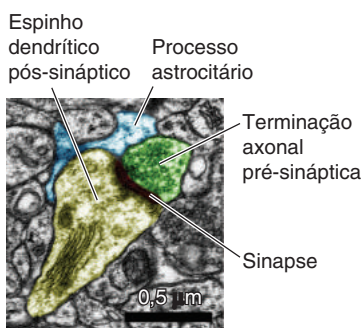
Figura B

Um transgene de interesse (transgene X) também pode ser expresso exclusivamente em neurônios colinérgicos. Primeiro, um camundongo é criado para que a expressão do transgene seja prevenida pela inserção de uma sequência de término floxada entre um promotor ubíquo e a região de codificação do gene. O cruzamento desse camundongo com o camundongo ChAT-Cre resultará em uma prole, na qual a sequência de término foi deletada apenas nos neurônios colinérgicos, permitindo a expressão do transgene somente nesses neurônios.



▲ FIGURA 2.24

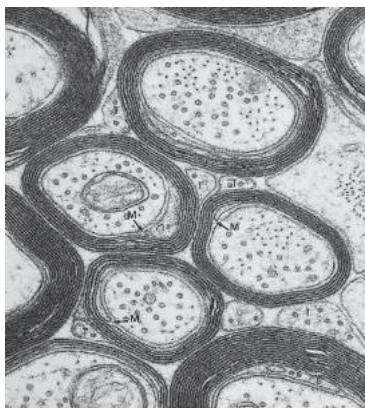
Um astrócito. Os astrócitos ocupam a maior parte do espaço no encéfalo que não esteja ocupado por neurônios ou vasos sanguíneos.



▲ FIGURA 2.25

Astrócitos envolvendo sinapses.

Uma eletromicrografia de um corte ultrafino de uma sinapse, mostrando a terminação axonal pré-sináptica e o espinho dendrítico pós-sináptico (corados em verde). Um processo de um astrócito (corado em azul) envolve a terminação e o espinho, limitando o espaço extracelular sináptico. (Fonte: cortesia dos Drs. Cagla Eroglu e Chris Risher, Universidade Duke.)



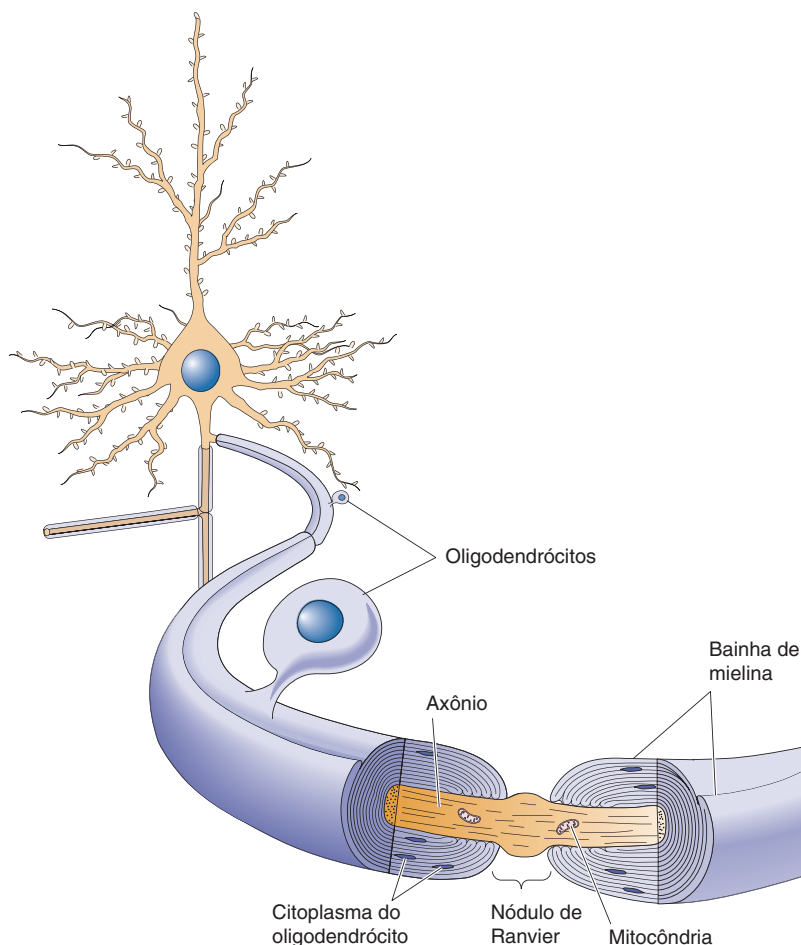
▲ FIGURA 2.26

Fibras do nervo óptico mielinizadas seccionadas transversalmente. (Fonte: cortesia do Dr. Alan Peters.)

no sistema nervoso periférico (partes externas ao crânio e à coluna vertebral). Outra diferença é que um único oligodendrócito contribui para a formação da mielina de vários axônios, ao passo que cada célula de Schwann mieliniza apenas um único axônio.

Outras Células Não Neurônais

Mesmo se eliminássemos todos os neurônios, astrócitos e oligodendrócitos ainda restariam outras células no encéfalo. Primeiro, células especiais, chamadas de **células endodimais**, formam a camada de células que atapeta os ventrículos no encéfalo e desempenham um papel no direcionamento da migração celular durante o desenvolvimento do encéfalo. Segundo, uma classe de células, chamada de **micróglia**, atua como células fagocitárias que fazem a remoção de fragmentos celulares gerados pela morte ou degeneração de neurônios e da glia. A micróglia tem atraído muito interesse recentemente, pois parece estar envolvida na remodelação de conexões sinápticas, eliminando-as. Como vimos no Quadro 2.3, a micróglia pode migrar para o encéfalo a partir do sangue, e os distúrbios dessa invasão microglial podem interferir nas funções encefálicas e no comportamento. Por fim, além de células gliais e endodimais, o encéfalo também possui vasos sanguíneos: artérias, veias e capilares, que levam sangue com nutrientes essenciais e oxigênio aos neurônios.



▲ FIGURA 2.27

Um oligodendrócito. Assim como as células de Schwann encontradas nos nervos do corpo, os oligodendrócitos produzem a bainha de mielina que envolve os axônios no encéfalo e na medula espinhal. A bainha de mielina de um axônio é interrompida periodicamente nos nódulos de Ranvier.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do aprendizado sobre as características estruturais de um neurônio, vislumbramos como os neurônios e suas diferentes partes funcionam, pois a estrutura está relacionada à função. Por exemplo, a ausência de ribossomos nos axônios indica corretamente que as proteínas presentes na terminação axonal devem ser fornecidas pelo soma, por meio do transporte axoplasmático. Um grande número de mitocôndrias na terminação axonal sugere corretamente uma grande demanda energética. A estrutura elaborada da arborização dendrítica indica uma especialização, buscando o formato ideal para o recebimento das informações aferentes e, de fato, esse é o local onde a maioria das sinapses são formadas com os axônios de outros neurônios.

Desde a época de Nissl, é reconhecido que uma importante característica dos neurônios é o RE rugoso. O que isso nos ensina acerca dos neurônios? Lembre-se que o RE rugoso é um sítio para a síntese de proteínas destinadas à inserção na membrana. Veremos, a seguir, como as várias proteínas da membrana neuronal determinam as características exclusivas dos neurônios para transmitir, receber e armazenar informações.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

neurônio (p. 24)
célula glial (p. 24)

A Doutrina Neuronal

histologia (p. 25)
coloração de Nissl (p. 25)
citoarquitetura (p. 25)
coloração de Golgi (p. 26)
corpo celular (p. 26)
soma (p. 26)
pericário (p. 26)
neurito (p. 26)
axônio (p. 26)
dendrito (p. 26)
doutrina neuronal (p. 27)

O Protótipo de Neurônio

citosol (p. 29)
organela (p. 29)
citoplasma (p. 29)
núcleo (p. 29)
cromossomo (p. 29)
DNA (ácido desoxirribonucleico) (p. 29)
gene (p. 29)
expressão gênica (p. 29)
proteína (p. 29)
síntese proteica (p. 29)
RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) (p. 29)
transcrição (p. 31)
promotor (p. 31)

fator de transcrição (p. 31)
corte-junção de RNA (p. 31)
aminoácido (p. 32)
tradução (p. 32)
genoma (p. 32)
engenharia genética (p. 32)
camundongo nocaute (p. 33)
camundongo transgênico (p. 33)
camundongo modificado por substituição (p. 33)
ribossomo (p. 36)
retículo endoplasmático rugoso (RE rugoso) (p. 36)
polirribossomo (p. 36)
retículo endoplasmático liso (RE liso) (p. 36)
aparelho de Golgi (p. 36)
mitocôndria (p. 36)
ATP (trifosfato de adenosina) (p. 38)
membrana neuronal (p. 38)
citoesqueleto (p. 38)
microtúbulo (p. 38)
microfilamento (p. 39)
neurofilamento (p. 39)
cone de implantação (p. 39)
colateral axonal (p. 40)
terminação axonal (p. 42)
botão terminal (p. 42)
sinapse (p. 42)
arborização terminal (p. 42)
inervação (p. 42)

vesícula sináptica (p. 42)
fenda sináptica (p. 43)
transmissão sináptica (p. 43)
neurotransmissor (p. 43)
transporte axoplasmático (p. 43)
transporte anterógrado (p. 44)
transporte retrógrado (p. 44)
árvore dendrítica (p. 44)
receptor (p. 46)
espinho dendrítico (p. 46)

Classificando os Neurônios

neurônio unipolar (p. 46)
neurônio bipolar (p. 46)
neurônio multipolar (p. 46)
célula estrelada (p. 46)
célula piramidal (p. 46)
neurônio espinhoso (p. 46)
neurônio não espinhoso (p. 46)
neurônio sensorial primário (p. 48)
neurônio motor (p. 48)
interneurônio (p. 48)
proteína fluorescente verde (GFP) (p. 48)

Glia

astrócito (p. 49)
oligodendrócito (p. 49)
célula de Schwann (p. 49)
mielina (p. 49)
nódulo de Ranvier (p. 49)
célula ependimária (p. 52)
microglia (p. 52)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Defina a doutrina neuronal em uma única sentença. A quem se atribui essa ideia?
2. Quais são as partes do neurônio que não são mostradas pela coloração de Nissl, mas são visualizadas pela coloração de Golgi?
3. Indique três características físicas que diferenciam axônios de dendritos.
4. Das seguintes estruturas listadas, assinale quais são encontradas somente no neurônio e quais não: núcleo, mitocôndrias, RE rugoso, vesículas sinápticas, aparelho de Golgi.
5. Quais são as etapas para a síntese de uma molécula proteica associada à membrana a partir da informação do DNA nuclear?
6. A colchicina é um fármaco que causa a quebra (despolimerização) dos microtúbulos. Que efeito esse fármaco pode ter sobre o transporte anterógrado? O que aconteceria na terminação axonal?
7. Classifique as células piramidais corticais de acordo com: (1) o número de neuritos, (2) a presença ou ausência de espinhos dendríticos, (3) conexões e (4) comprimento axonal.
8. O conhecimento de genes expressos unicamente em uma categoria particular de neurônios pode ser utilizado para compreender como esses neurônios funcionam. Dê um exemplo de como você poderia utilizar a informação genética para estudar a categoria de um neurônio.
9. O que é mielina? Qual é a sua função? Quais são as células que a formam no sistema nervoso central?

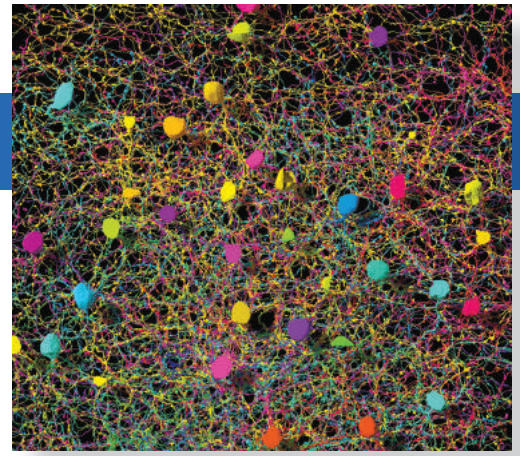


LEITURAS ADICIONAIS

- De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CCJ. 2008. Role of axoplasmic transport in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Neuroscience* 31:151-173.
- Eroglu C, Barres BA. 2010. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468:223-231.
- Jones EG. 1999. Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine. *Journal of the History of Neuroscience* 8:170-178.
- Lent R, Azevedo FAC, Andrade-Moraes CH, Pinto AVO. 2012. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience* 35:1-9.
- Nelson SB, Hempel C, Sugino K. 2006. Probing the transcriptome of neuronal cell types. *Current Opinion in Neurobiology* 16:571-576.
- Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Sadava D, Hills DM, Heller HC, Berenbaum MR. 2011. *Life: The Science of Biology*, 9th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Shepherd GM, Erulkar SD. 1997. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences* 20:385-392.
- Wilt BA, Burns LD, Ho ETW, Ghosh KK, Mukamel EA, Schnitzer MJ. 2009. Advances in light microscopy for neuroscience. *Annual Review of Neuroscience* 32:435-506.

CAPÍTULO 3

A Membrana Neuronal no Repouso



INTRODUÇÃO

A ESCOLHA DOS COMPONENTES QUÍMICOS

O Citosol e o Líquido Extracelular

Água

Íons

A Membrana Fosfolipídica

Proteína

Estrutura Proteica

Canais Proteicos

Bombas Iônicas

O MOVIMENTO DE ÍONS

Difusão

QUADRO 3.1 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Revisão sobre Moles e Molaridade

Eletricidade

AS BASES IÔNICAS DO POTENCIAL DE REPOUSO DA MEMBRANA

Potenciais de Equilíbrio

QUADRO 3.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: A Equação de Nernst

Distribuição de Íons Através da Membrana

Permeabilidades Iônicas Relativas da Membrana em Repouso

QUADRO 3.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: A Equação de Goldman

O Vasto Mundo dos Canais de Potássio

QUADRO 3.4 A ROTA DA DESCOBERTA: Tateando os Canais Iônicos por dentro no Escuro, por Chris Miller

A Importância da Regulação da Concentração Externa de Potássio

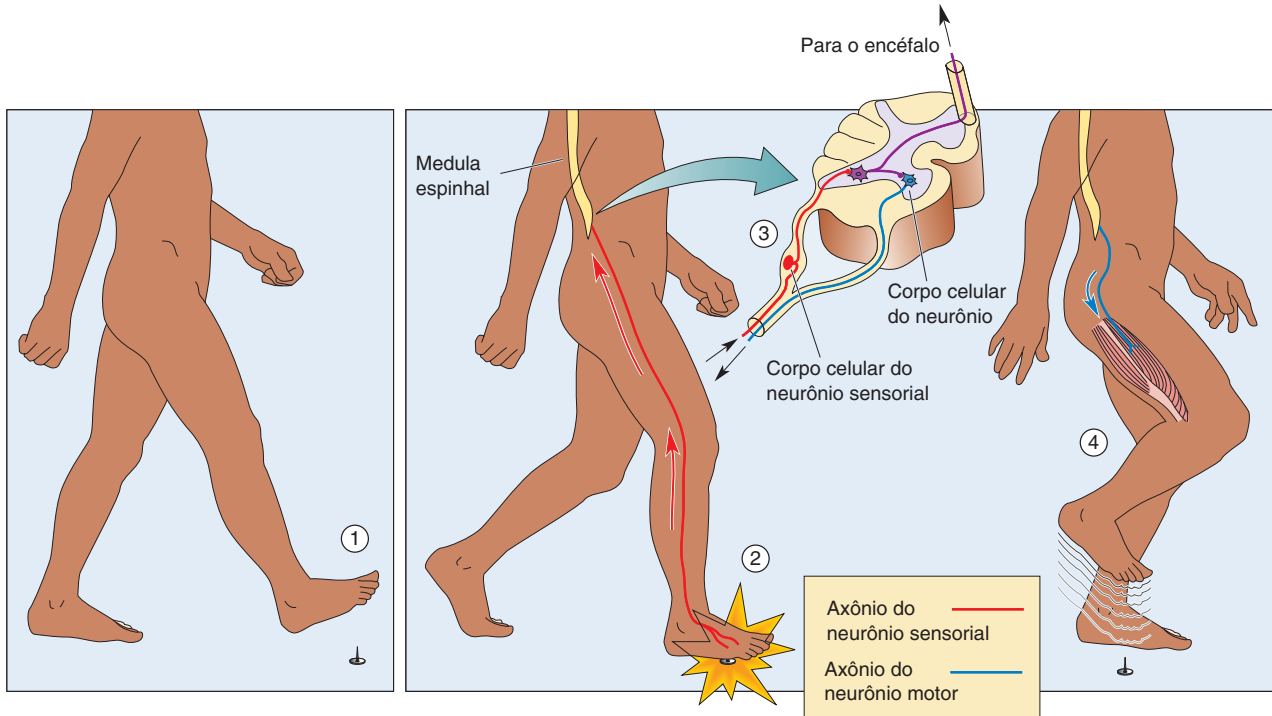
QUADRO 3.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Morte por Injeção Letal

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Considere o problema que seu sistema nervoso enfrenta quando você pisa em uma tachinha. Suas reações são automáticas: você grita de dor enquanto levanta rapidamente o pé. Para que essa simples resposta ocorra, o rompimento da pele deve ser traduzido em sinais neuronais que viajam rápida e confiavelmente pelos longos nervos sensoriais de sua perna. Na medula espinhal, esses sinais são transferidos aos interneurônios. Alguns desses neurônios se conectam com outras partes de seu encéfalo, as quais interpretam os sinais como dolorosos. Outros se conectam aos neurônios motores que controlam os músculos da perna que levantam seu pé. Logo, mesmo esse simples reflexo, descrito na Figura 3.1, requer que o sistema nervoso *colete, distribua e integre* informação. Um dos objetivos da neurofisiologia celular é compreender os mecanismos biológicos que formam a base dessas funções.

O neurônio resolve o problema de conduzir a informação por longas distâncias utilizando sinais elétricos que percorrem o axônio. Nesse sentido, os axônios agem como cabos telefônicos. Entretanto, a analogia para por aí, pois o tipo de sinal utilizado pelos neurônios é limitado pelo ambiente específico do sistema nervoso. Em um cabo telefônico de cobre, a informação pode ser transmitida por longas distâncias a uma alta velocidade (cerca de metade da velocidade da luz), pois o cabo telefônico é um excelente condutor de elétrons, é bem isolado e está suspenso no ar (o ar é um mau condutor de eletricidade). Assim, os elétrons mover-se-ão dentro do cabo, em vez de se dissiparem. Em contrapartida, a carga elétrica no citosol do axônio é transportada por



▲ FIGURA 3.1

Um reflexo simples. ① Uma pessoa pisa em uma tachinha. ② O rompimento da pele é traduzido em sinais ascendentes que percorrem as fibras nervosas sensoriais (a direção do fluxo da informação está indicada pelas setas). ③ Na medula espinhal, a informação é distribuída aos interneurônios. Alguns desses neurônios prolongam seus axônios até o encéfalo, onde a sensação de dor é registrada. Outros fazem sinapse com neurônios motores, os quais enviam sinais descendentes aos músculos. ④ O comando motor leva à contração muscular e à retirada do pé.

átomos eletricamente carregados (íons), em vez de elétrons livres. Isso torna o citosol muito menos condutivo do que um cabo de cobre. Além disso, o axônio não é bem isolado e é banhado em um líquido extracelular salino, o que conduz eletricidade. Portanto, a corrente elétrica fluindo pelo axônio não vai muito longe, pois vazará da mesma forma que a água fluindo por uma mangueira perfurada.

Felizmente, a membrana do axônio possui propriedades que lhe permitem conduzir um tipo de sinal especial que supera essas limitações biológicas, o impulso nervoso ou **potencial de ação**. Como veremos a seguir, o termo “potencial” refere-se à separação da carga elétrica através da membrana. Ao contrário dos sinais elétricos conduzidos passivamente, os potenciais de ação não diminuem com a distância, pois são sinais de tamanho e duração fixos. A informação está codificada na frequência dos potenciais de ação dos neurônios, bem como na distribuição e no número de neurônios disparando os potenciais de ação em um dado nervo. Esse tipo de código é semelhante ao do código Morse que era enviado antigamente por telégrafo: a informação está codificada pelo padrão dos impulsos elétricos. Células capazes de gerar e conduzir potenciais de ação, que incluem tanto células nervosas como musculares, são conhecidas por possuírem uma **membrana excitável**. A “ação” nos potenciais de ação ocorre na membrana celular.

Quando uma célula com membrana excitável não está gerando impulsos, diz-se que ela está em repouso. No neurônio em repouso, o citosol em contato com a superfície interna da membrana possui carga elétrica negativa em relação ao exterior. Essa diferença de carga elétrica através da membrana é chamada de **potencial de repouso da membrana** (ou potencial de repouso). O potencial de ação é simplesmente uma breve inversão dessa condição e, por um instante de aproximadamente um milésimo de segundo, o interior da membrana torna-se positivamente carregado em relação ao exterior. Portanto, para compreender como os neurônios se comunicam entre si, devemos entender como a membrana neuronal em repouso separa as cargas elétricas, como elas são rapidamente redistribuídas de lado a lado durante o potencial de ação e como o impulso pode se propagar de forma confiável ao longo do axônio.

Neste capítulo, começaremos nossa exploração sobre a sinalização neuronal enfrentando a primeira questão: como o potencial de membrana surge? A compreensão do potencial de repouso é muito importante, uma vez que ele é o fundamento para compreendermos a fisiologia neuronal do estado de repouso, e o conhecimento da fisiologia neuronal é central para compreendermos as capacidades e limitações da função encefálica.

A ESCOLHA DOS COMPONENTES QUÍMICOS

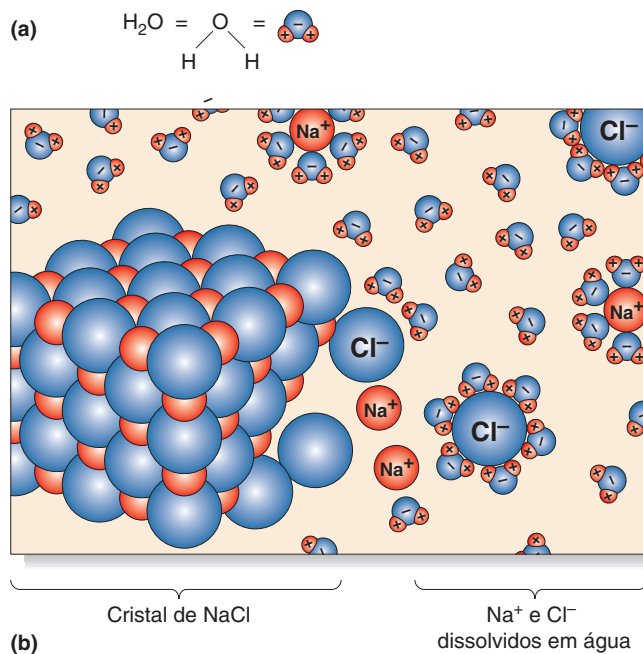
Começaremos a discussão sobre o potencial de repouso da membrana introduzindo seus três principais componentes: os fluidos salinos nos dois lados da membrana, a membrana em si e as proteínas que estão inseridas nela. Cada um desses componentes possui certas propriedades que contribuem para o estabelecimento do potencial de repouso.

O Citosol e o Líquido Extracelular

A água é o principal componente de ambos os líquidos que interagem com a membrana: o de dentro – o líquido intracelular, ou citosol –, e o de fora – o que banha o neurônio, o líquido extracelular. Os átomos eletricamente carregados que estão dissolvidos na água, os íons, são os responsáveis pelos potenciais de repouso e de ação.

► FIGURA 3.2

A água é um solvente polar. (a) Diferentes representações da estrutura atômica da molécula de água. O átomo de oxigênio possui uma carga elétrica líquida negativa, ao passo que os átomos de hidrogênio possuem uma carga elétrica líquida positiva, fazendo da água uma molécula polar. (b) Um cristal de cloreto de sódio (NaCl) se dissolve em água, uma vez que as moléculas polares da água têm uma maior atração pelos íons sódio e cloreto do que os íons têm um ao outro.



Água. Para os nossos propósitos aqui, a propriedade mais importante da molécula de água (H_2O) é sua distribuição desigual de carga elétrica (Figura 3.2a). Os dois átomos de hidrogênio e o átomo de oxigênio estão ligados covalentemente, o que significa que eles compartilham elétrons. Entretanto, o átomo de oxigênio tem maior afinidade aos elétrons do que o de hidrogênio. Como resultado, os elétrons compartilhados estão mais associados ao átomo de oxigênio do que aos átomos de hidrogênio. Portanto, o oxigênio adquire uma carga líquida negativa, devido aos elétrons que passam mais tempo ao seu redor, ao passo que o hidrogênio adquire uma carga líquida positiva. Assim, a H_2O é considerada uma molécula polar, mantida coesa por *ligações covalentes polares*.^{*} Essa polaridade elétrica faz da água um solvente eficiente de outras moléculas polares ou carregadas^{**}; isto é, outras moléculas polares tendem a se dissolver em água.

Íons. Átomos ou moléculas que possuem carga elétrica líquida são conhecidos como **íons**. O sal de cozinha é um cristal dos íons sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) que estão unidos por atração eletrostática de átomos com cargas opostas. Essa atração é chamada de *ligação iônica*. O sal dissolve-se rapidamente em água porque as porções parcialmente carregadas da molécula da água possuem uma atração mais forte pelos íons do que os íons têm uns aos outros (Figura 3.2b). À medida que cada íon deixa o cristal, ele é cercado por uma esfera de moléculas de água. Cada íon positivamente carregado (neste caso, Na^+) é cercado por moléculas de água, de modo que os átomos de oxigênio (o polo negativo) se direcionam ao íon. Da mesma forma, cada íon negativamente carregado (Cl^-) é cercado por moléculas de água, com os átomos de hidrogênio (com suas cargas parciais positivas)

^{*}N. de T. A molécula da água é polar porque, além das diferenças de eletronegatividade mencionadas, os dois orbitais eletrônicos que o oxigênio compartilha com os átomos de hidrogênio ficam do lado oposto aos orbitais não compartilhados. Assim, há uma assimetria na distribuição de cargas, em que as negativas se concentram mais no lado dos orbitais não compartilhados, enquanto as positivas, dos compartilhados. Se a molécula de água fosse linear, com os átomos de hidrogênio em lados opostos (algo análogo à disposição dos átomos na molécula do dióxido de carbono – CO_2), não haveria polaridade.

^{**}N. de T. A velha regra do “semelhante dissolve semelhante” (*simile fac simile*: polar/polar, apolar/apolar).

se orientando em direção ao íon. Essas nuvens de água que cercam os íons são chamadas de *esferas de hidratação*, e efetivamente isolam os íons uns dos outros.*

A carga elétrica de um átomo depende da diferença entre seu número de prótons e elétrons. Quando a diferença for 1, o íon é chamado de *monovalente*; quando for 2, de *divalente*, e assim por diante. Os íons com carga líquida positiva são chamados de **cátions**; os íons com carga negativa, de **ânions**. Lembre-se que os íons são os principais portadores de carga envolvidos na condução da eletricidade em sistemas biológicos, incluindo o neurônio. Os íons de particular importância para a neurofisiologia celular são os cátions monovalentes Na^+ (sódio) e K^+ (potássio), o cátion divalente Ca^{2+} (cálcio) e o ânion monovalente Cl^- (cloreto).

A Membrana Fosfolipídica

Como vimos, substâncias com carga elétrica ou com distribuição desigual de elétrons dissolvem em água devido à polaridade da molécula de água. Essas substâncias, incluindo íons e moléculas polares, são conhecidas por “atraídas pela água” ou *hidrofílicas*. Contudo, compostos cujos átomos estejam unidos por *ligações covalentes apolares* não têm como interagir quimicamente com a água. Uma ligação covalente apolar ocorre quando os elétrons compartilhados estão uniformemente distribuídos na molécula, de modo que nenhuma porção adquire uma carga elétrica líquida. Esses compostos não dissolvem em água e são considerados “aversivos à água” ou *hidrofóbicos*. Um exemplo familiar de uma substância hidrofóbica é o óleo de oliva, e, como você sabe, óleo e água não se misturam. Outro exemplo refere-se aos *lipídeos*, uma classe de moléculas biológicas não solúveis em água e importantes para a estrutura das membranas celulares. Os lipídeos da membrana neuronal contribuem para os potenciais de repouso e ação por formarem uma barreira aos íons solúveis em água e à própria água.

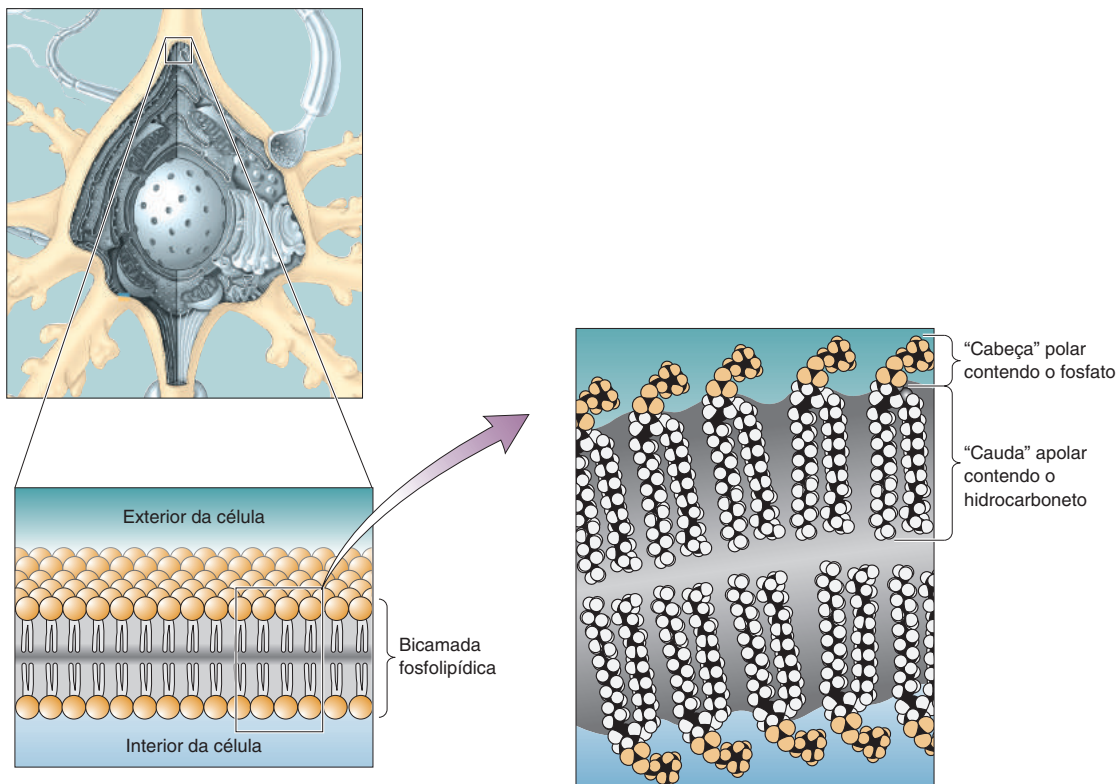
Os principais blocos químicos formadores da membrana celular são os *fosfolipídeos*. Assim como outros lipídeos, os fosfolipídeos possuem longas cadeias apolares de átomos de carbono ligados a átomos de hidrogênio. No entanto, um fosfolipídeo também possui um grupo polar fosfato (um átomo de fósforo ligado a três átomos de oxigênio) ligado a uma das extremidades da molécula. Assim, os fosfolipídeos possuem uma “cabeça” polar contendo fosfato, que é hidrofílica, e uma “cauda” apolar contendo hidrocarboneto, que é hidrofóbica.

A membrana neuronal consiste em uma região com espessura igual a duas moléculas de fosfolipídeos. Uma seção transversal da membrana, mostrada na Figura 3.3, revela que as cabeças hidrofílicas estão em contato com os ambientes aquosos externo e interno, e que as caudas hidrofóbicas estão em contato umas com as outras. Esse arranjo estável é chamado de **bicamada fosfolipídica** e isola efetivamente o citosol do neurônio do líquido extracelular.

Proteína

O tipo e a distribuição das moléculas proteicas distinguem os neurônios de outros tipos celulares. As *enzimas*, que catalisam as reações químicas no neurônio, o *citoesqueleto*, que dá ao neurônio sua forma especial, e os *receptores*, que são sensíveis aos neurotransmissores, são todos feitos de moléculas proteicas. Os potenciais de repouso e de ação são dependentes de proteínas especiais que

*N. de T. No caso do NaCl , é muito pequena a diferença energética entre as interações eletrostáticas do cristal (em que os íons Na^+ e Cl^- se atraem) e aquelas na solução aquosa que formam as esferas de hidratação. Desordenar a disposição dos íons é que torna o processo espontâneo: o cristal, bem definido geometricamente, é substituído por uma caótica distribuição espacial das esferas de hidratação. Ou seja, a irreversibilidade do processo de solubilização do sal de cozinha é principalmente devida ao ganho de entropia.



▲ FIGURA 3.3

A bicamada fosfolipídica. A bicamada fosfolipídica é a essência da membrana neuronal e forma a barreira para os íons solúveis em água.

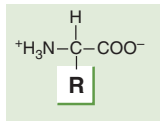
atravessam a bicamada lipídica. Essas proteínas definem passagens para os íons através da membrana neuronal.

Estrutura Proteica. Para desempenhar suas inúmeras funções no neurônio, as diferentes proteínas variam enormemente em forma, tamanho e característica química. Para compreender essa diversidade, revisaremos brevemente a estrutura das proteínas.

Como mencionamos no Capítulo 2, as proteínas são moléculas formadas a partir de inúmeras combinações dos 20 diferentes aminoácidos. A estrutura básica de um aminoácido é mostrada na Figura 3.4a. Todos os aminoácidos possuem um átomo de carbono central, o carbono alfa, que está covalentemente ligado a quatro grupamentos químicos: um átomo de hidrogênio, um grupamento amino (NH_3^+), um grupamento carboxila (COO^-) e um grupamento variável, chamado de *grupamento R* ("R" de resíduo). As diferenças entre os aminoácidos resultam das diferenças no tamanho e na natureza desses grupamentos R (Figura 3.4b).^{*} As propriedades do grupamento R determinam as relações químicas nas quais cada aminoácido pode participar.

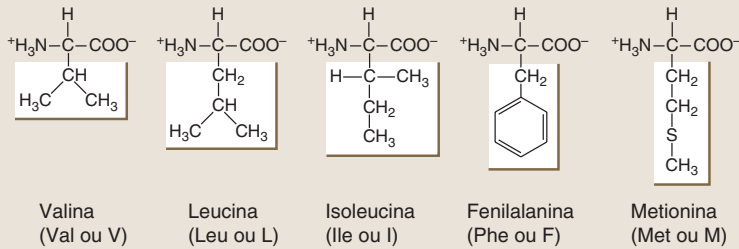
As proteínas são sintetizadas nos ribossomos presentes no corpo celular do neurônio. Nesse processo, os aminoácidos unem-se em cadeias mediante **ligações peptídicas**, que unem o grupamento amino de um aminoácido ao grupamento carboxila do próximo na cadeia (Figura 3.5a). As proteínas formadas de uma única cadeia de aminoácidos são também chamadas de **polipeptídeos** (Figura 3.5b).

^{*}N. de T. A prolina é a exceção, pois os grupamentos amino e o R estão unidos entre si e com o carbono alfa (logo, de fato, não há um grupamento amino). A prolina é, na verdade, um iminoácido.

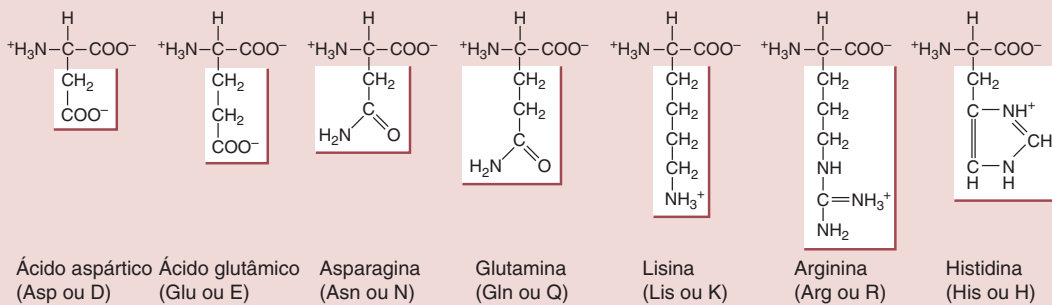


(a)

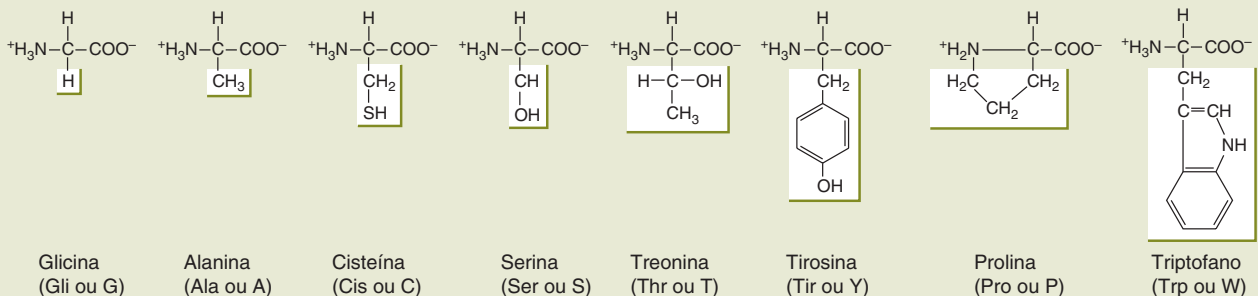
Aminoácidos com grupamentos R altamente hidrofóbicos:



Aminoácidos com grupamentos R altamente hidrofílicos:



Outros aminoácidos:



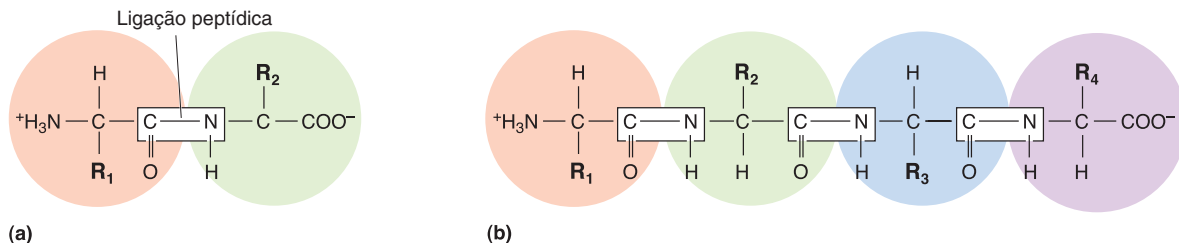
(b)

▲ FIGURA 3.4

Aminoácidos, os blocos construtores das proteínas. (a) Cada aminoácido tem em comum um carbono alfa central, um grupamento amino (NH_3^+) e um grupamento carboxila (COO^-). Os aminoácidos diferem uns dos outros pelo grupamento R. (b) Os 20 aminoácidos utilizados pelos neurônios para formarem as proteínas. As abreviações comumente utilizadas para os vários aminoácidos são mostradas entre parênteses.

Os quatro níveis da estrutura proteica são mostrados na Figura 3.6. A *estrutura primária* é como uma cadeia na qual os aminoácidos são unidos por ligações peptídicas. À medida que uma molécula de proteína vai sendo sintetizada, entretanto, a cadeia polipeptídica pode se enrolar em uma configuração de forma espiral, chamada de *alfa-hélice*.^{*} A alfa-hélice é um exemplo do que se

^{*}N. de T. Existem outras formas de estrutura secundária, como a beta-pregueada.

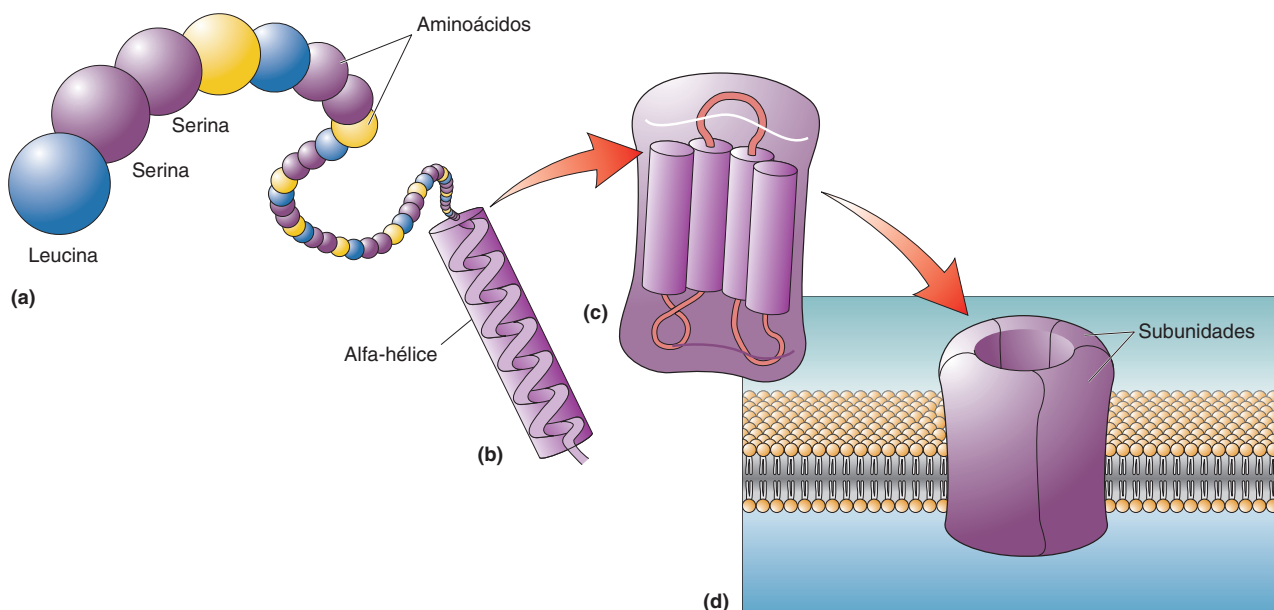


▲ FIGURA 3.5

Ligação peptídica e um polipeptídeo. (a) As ligações peptídicas unem os aminoácidos. A ligação é formada entre um grupamento carboxila de um aminoácido e um grupamento amino de outro. (b) Um polipeptídeo é uma cadeia única de aminoácidos.

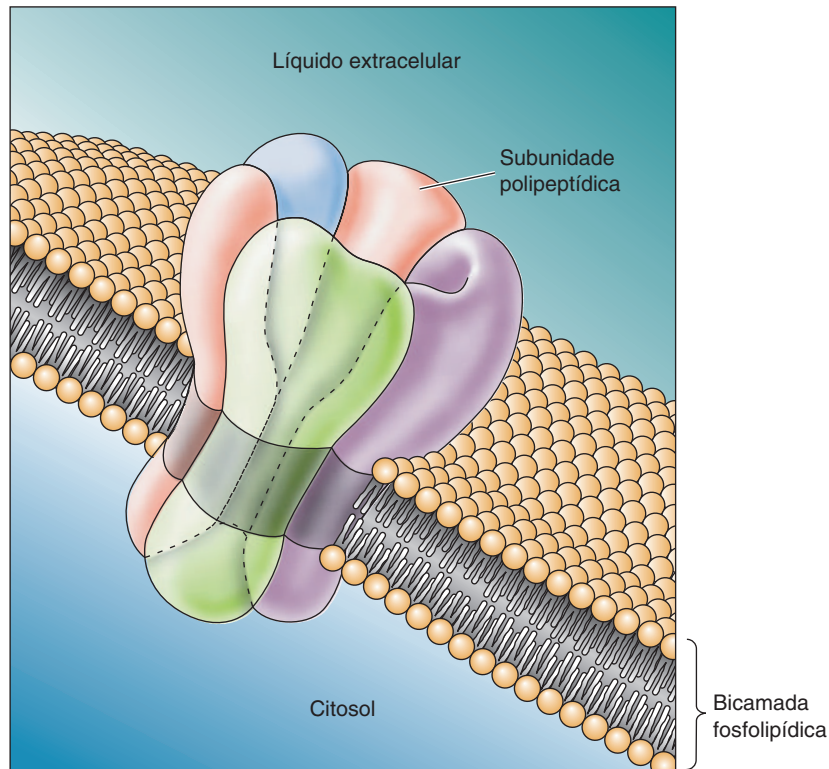
chama *estrutura secundária* de uma molécula de proteína. As interações entre os grupamentos R podem fazer a molécula mudar sua conformação tridimensional ainda mais. Dessa maneira, as proteínas podem dobrar-se, enrolar-se e assumir uma forma tridimensional. Essa forma é chamada de *estrutura terciária*. Por fim, diferentes cadeias polipeptídicas podem se unir umas às outras, formando uma molécula ainda maior, que exibe uma *estrutura quaternária*. Cada um dos diferentes polipeptídeos que contribuem para uma proteína com estrutura quaternária é chamado de *subunidade*.

Canais Proteicos. A superfície exposta de uma proteína pode ser quimicamente heterogênea. Regiões cujos grupamentos R apolares estejam expostos são hidrofóbicas e tendem a se associar facilmente com lipídeos. Regiões cujos grupamentos polares expostos sejam hidrofílicos tendem a evitar ambientes lipídicos. Desse modo, não é difícil imaginar classes de proteínas de formato cilíndrico com grupamentos polares expostos nas duas extremidades, porém contendo apenas grupamentos hidrofóbicos na região intermediária. Esse tipo de proteína poderia estar suspenso em uma bicamada fosfolipídica, com sua porção hidrofóbica



▲ FIGURA 3.6

Estrutura proteica. (a) Estrutura primária: a sequência de aminoácidos de um polipeptídeo. (b) Estrutura secundária: o enrolamento de um polipeptídeo em uma alfa-hélice. (c) Estrutura terciária: o dobramento tridimensional de um polipeptídeo. (d) Estrutura quaternária: os vários polipeptídeos unidos para formar uma proteína maior.



◀ FIGURA 3.7

Canal iônico de membrana. Canais iônicos são proteínas que se estendem através da membrana, formando um poro. Nesse exemplo, o canal proteico contém cinco subunidades polipeptídicas. Cada subunidade possui uma região de superfície hidrofóbica (sombreado) que prontamente se associa à bicamada fosfolipídica.

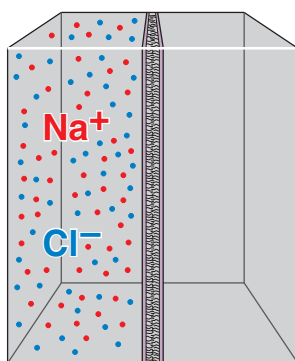
no interior da membrana e suas extremidades hidrofílicas expostas aos ambientes aquosos em ambos os lados.

Os canais iônicos são formados justamente por esse tipo de molécula proteica que atravessa a membrana. Em geral, um canal funcional que atravessa a membrana requer que quatro a seis moléculas proteicas similares se juntem, formando um poro entre elas (Figura 3.7). A composição das subunidades varia de um tipo de canal para outro, e é isso que especifica suas diferentes propriedades. Uma propriedade importante da maioria dos canais iônicos, especificada pelo diâmetro do poro e pela natureza dos grupamentos R que o revestem, é a **seletividade iônica**. Os canais de potássio são seletivamente permeáveis ao K^+ . Da mesma forma, os canais de sódio são permeáveis quase que exclusivamente ao Na^+ , canais de cálcio ao Ca^{2+} , e assim por diante. Outra importante propriedade de muitos canais é a existência de “**portões**”.* Canais com essa propriedade podem ser abertos e fechados por alterações no microambiente local da membrana.

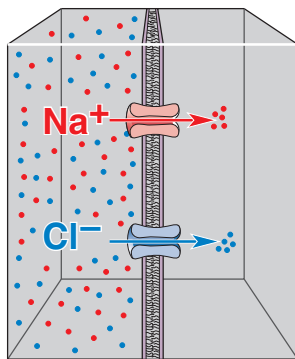
Aprenderemos muito mais a respeito de canais iônicos à medida que avançarmos neste livro. *A compreensão dos canais iônicos na membrana neuronal é crucial para a compreensão da neurofisiologia celular.*

Bombas iônicas. Além daquelas que formam canais, outras proteínas transmembrana organizam-se para formar **bombas iônicas**. Lembre-se que o trifosfato de adenosina (ATP) é a moeda energética das células (ver Cap. 2). Bombas iônicas são enzimas que usam a energia liberada pela quebra do ATP para transportar certos íons através da membrana. Veremos que essas bombas desempenham uma função crítica na sinalização neuronal ao transportarem Na^+ e Ca^{2+} de dentro para fora do neurônio.

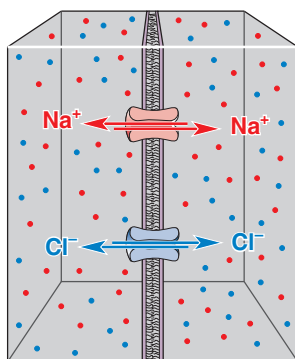
*N. de T. Os ditos “portões” podem variar de natureza de acordo com o canal, podendo ser uma parte móvel do próprio canal ou ser algum íon em solução (p. ex., íon Mg^{2+}), como veremos mais adiante neste livro.



(a)



(b)



(c)

▲ FIGURA 3.8

Difusão. (a) NaCl foi dissolvido no lado esquerdo de uma membrana impermeável. Os tamanhos diferentes das letras Na^+ e Cl^- indicam as concentrações relativas desses íons. (b) Canais inseridos na membrana permitem a passagem de Na^+ e Cl^- . Já que existe um grande gradiente de concentração através da membrana, ocorrerá um movimento direcionado de Na^+ e Cl^- da região de alta concentração para a região de baixa concentração; ou seja, da esquerda para a direita. (c) Na ausência de qualquer outro fator, o movimento direcionado de Na^+ e Cl^- pela membrana cessa quando os íons estão igualmente distribuídos nos dois lados da membrana permeável.

O MOVIMENTO DE ÍONS

Um canal que atravessa a membrana é como uma ponte que atravessa um rio (ou, no caso de um canal com portão, como uma ponte levadiça): fornece o caminho para cruzar de um lado ao outro. A existência de uma ponte, no entanto, não nos força a atravessá-la. A ponte que atravessamos durante os dias de semana pode não ser utilizada nos finais de semana. O mesmo pode ser dito dos canais iônicos. A existência de um canal aberto na membrana não necessariamente significa que haverá movimento direcionado de íons através do mesmo. Esse movimento também requer que forças externas sejam utilizadas para os forçar a atravessar. Pelo fato de o sistema nervoso necessitar do movimento de íons através da membrana neuronal, é importante que compreendamos essas forças. Os movimentos iônicos através de canais são influenciados por dois fatores: difusão e eletricidade.

Difusão

Íons e moléculas dissolvidos na água estão em constante movimento. Esse movimento aleatório e dependente da temperatura tende a distribuir os íons igualmente através da solução. Desse modo, há um movimento direcionado de íons de regiões de alta concentração para regiões de baixa concentração; esse movimento é chamado de **difusão**. Como exemplo, considere quando se adiciona uma colher de leite a uma xícara de chá quente. O leite tende a se espalhar uniformemente pelo chá. Se a energia térmica da solução é reduzida, como em um chá gelado, a difusão das moléculas do leite levará notavelmente mais tempo.

Apesar de os íons normalmente não passarem diretamente através de uma bicamada fosfolipídica, a difusão faz os íons serem forçados através dos canais da membrana. Por exemplo, se NaCl é dissolvido no líquido de um dos lados de uma membrana permeável (i.e., com canais que permitem a passagem de Na^+ e Cl^-), os íons Na^+ e Cl^- cruzarão até que estejam uniformemente distribuídos em ambos os lados (Figura 3.8). Da mesma forma que as moléculas do leite se difundem no chá, o movimento direciona-se da região de alta concentração para a de baixa concentração. (Para uma revisão sobre como concentrações são expressas, ver Quadro 3.1.) Essa diferença na concentração é chamada de **gradiente de concentração**. Assim, dizemos que os íons fluem a favor do gradiente de concentração. Portanto, o movimento dos íons através da membrana por difusão ocorre quando (1) a membrana possui canais permeáveis aos íons e (2) existe um gradiente de concentração através da membrana.

Eletricidade

Além da difusão a favor do gradiente de concentração, outra maneira de induzir um movimento direcionado de íons em uma solução é utilizando um campo elétrico, uma vez que íons são partículas carregadas eletricamente. Considere a situação mostrada na Figura 3.9, na qual cabos dos dois terminais de uma bateria são colocados em uma solução contendo NaCl dissolvido. Lembre-se: *cargas opostas se atraem e cargas iguais se repelem*. Consequentemente, haverá um movimento direcionado de Na^+ para o terminal negativo (cátodo) e de Cl^- para o terminal positivo (ânodo). O movimento de carga elétrica é chamado de **corrente elétrica**, sendo representado pelo símbolo I e medido em unidades chamadas *amperes* (A). De acordo com a convenção estabelecida por Benjamim Franklin, a corrente é definida como positiva no sentido do movimento das cargas positivas. Nesse exemplo, portanto, a corrente positiva flui no sentido do movimento dos íons Na^+ , do ânodo para o cátodo.



QUADRO 3.1 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Revisão sobre Moles e Molaridade

As concentrações das substâncias são expressas como o número de moléculas por litro de uma solução. O número de moléculas é normalmente expresso em *moles*. Um mol corresponde a $6,02 \times 10^{23}$ moléculas. Uma solução é de 1 Molar (M) quando contém a concen-

tração de 1 mol por litro. Uma solução de 1 milimolar (mM) contém 0,001 mol por litro. A abreviação para concentração é um par de colchetes. Então, lemos $[\text{NaCl}] = 1 \text{ mM}$ como: “a concentração da solução de cloreto de sódio é 1 milimolar”.

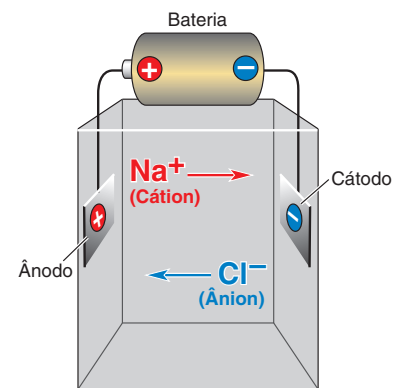
Dois fatores importantes determinam quanta corrente fluirá: o potencial elétrico e a condutância elétrica. O **potencial elétrico**, também chamado de **voltagem**, reflete a força exercida sobre uma partícula carregada, assim como a diferença de carga entre o ânodo e o cátodo. Quanto maior for essa diferença, mais corrente fluirá. A voltagem é representada pelo símbolo V e é medida em unidades chamadas de volts. Como exemplo, a diferença de potencial elétrico entre os terminais de uma bateria de carro é de 12 volts, isto é, o potencial elétrico em um terminal é 12 volts mais positivo do que no outro.

A **condutância elétrica** é a habilidade relativa de uma carga elétrica de migrar de um ponto para outro. É representada pelo símbolo g e medida em *siemens* (S). A condutância depende do número de partículas disponíveis para carregar a carga elétrica e da facilidade com que essas partículas possam viajar pelo espaço. Um termo que expressa a mesma propriedade, mas de uma outra forma, é **resistência elétrica**, que é a dificuldade relativa de uma carga elétrica de migrar. É representada pelo símbolo R e medida em unidades chamadas de *ohms* (Ω). A resistência é simplesmente o inverso da condutância (i.e., $R = 1/g$).

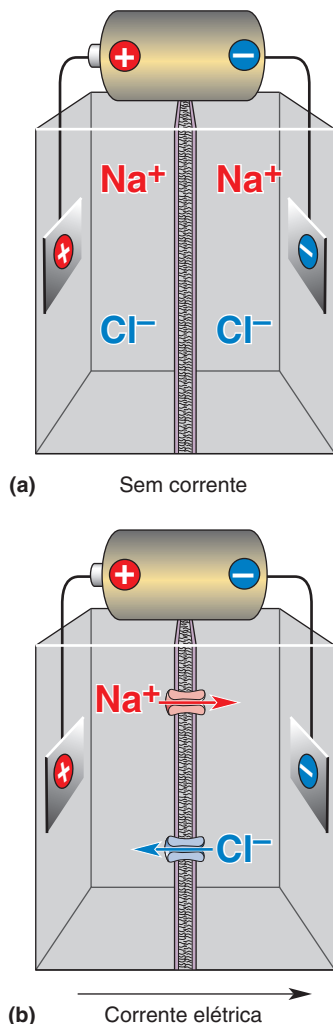
Existe uma relação simples entre o potencial (V), a condutância (g) e a quantidade de corrente (I) que passará. Essa relação, chamada de **lei de Ohm**, pode ser escrita como $I = gV$: a corrente é o produto da condutância com a diferença de potencial. Observe que, se a condutância for zero, nenhuma corrente passará, mesmo que a diferença de potencial seja muito alta. Da mesma forma, quando a diferença de potencial é zero, nenhuma corrente passará, mesmo que a condutância seja muito alta.

Considere a situação ilustrada na Figura 3.10a, na qual o NaCl foi dissolvido em concentrações iguais nos dois lados de uma bicamada fosfolipídica. Se conectarmos os terminais de uma bateria nos diferentes lados da solução, geraremos uma grande diferença de potencial através da membrana. Entretanto, nenhuma corrente passará, uma vez que não existem canais que permitam a migração de Na^+ e Cl^- através da membrana; a condutância da membrana é zero. Assim, forçar eletricamente íons a atravessar a membrana requer que (1) a membrana possua canais permeáveis àquele íon (para gerar a condutância) e (2) exista uma diferença de potencial elétrico através da membrana (Figura 3.10b).

Com isso, o terreno está pronto: temos íons eletricamente carregados nas soluções de ambos os lados da membrana neuronal. Os íons podem atravessar a membrana somente pelos canais proteicos, que podem ser altamente seletivos para íons específicos. O movimento de qualquer íon através de seu canal depende do gradiente de concentração e da diferença no potencial elétrico através da membrana. Utilizaremos esse conhecimento para entendermos o potencial de repouso da membrana.



▲ FIGURA 3.9
Movimento de íons influenciado por um campo elétrico.



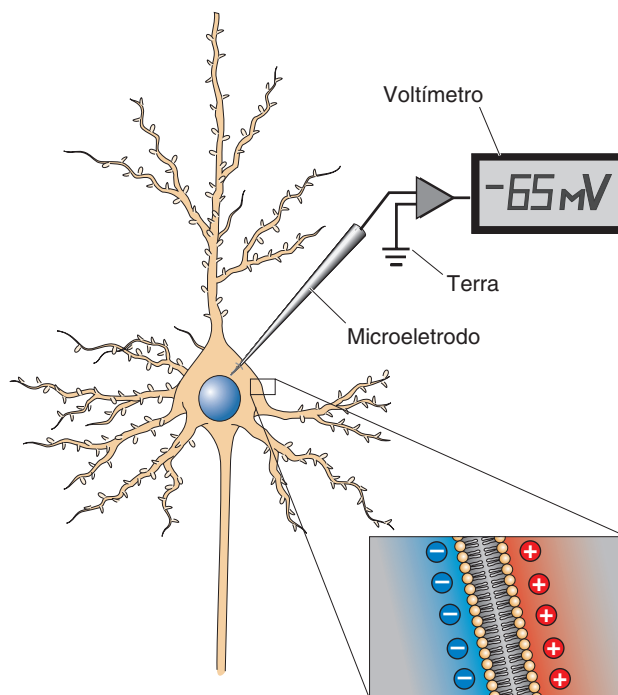
▲ FIGURA 3.10

Fluxo de corrente elétrica através de uma membrana. (a) A voltagem aplicada através de uma bicamada fosfolipídica não resulta em corrente elétrica, uma vez que não existem canais para permitir a passagem de íons eletricamente carregados de um lado para o outro; a condutância da membrana é zero. (b) A inserção de canais na membrana permite a passagem de íons. A corrente elétrica flui no sentido do movimento de cátions (da esquerda para a direita, neste exemplo).

AS BASES IÔNICAS DO POTENCIAL DE REPOUSO DA MEMBRANA

O **potencial de membrana** é a voltagem através da membrana neuronal em qualquer momento, sendo representado pelo símbolo V_m . Às vezes, o V_m está “em repouso”; outras vezes, não (p. ex., durante o potencial de ação). O V_m pode ser medido inserindo-se um **microeletrodo** no citosol. Um microeletrodo típico é um tubo fino de vidro com uma ponta extremamente fina (diâmetro de $0,5 \mu\text{m}$), que penetra a membrana neuronal causando dano mínimo. O eletrodo é preenchido com uma solução salina eletricamente condutiva e conectado a um aparelho denominado *voltímetro*. O voltímetro mede a diferença de potencial elétrico entre a ponta desse microeletrodo e um cabo colocado fora da célula (Figura 3.11). Esse método revela que a carga elétrica não está uniformemente distribuída através da membrana neuronal. A parte da membrana voltada para o interior é eletricamente negativa, se comparada à parte exterior. Essa diferença constante, o potencial de repouso, será mantida sempre que o neurônio não estiver gerando impulsos.

O potencial de repouso de um neurônio típico é de cerca de -65 milivolts ($1 \text{ mV} = 0,001 \text{ volt}$). Escrito de outra forma, para um neurônio em repouso, $V_m = -65 \text{ mV}$. Esse potencial de repouso negativo da membrana no interior do neurônio é absolutamente necessário para o funcionamento do sistema nervoso. Para entendermos o potencial de membrana negativo, examinaremos os íons que estão disponíveis e como eles estão distribuídos dentro e fora do neurônio.



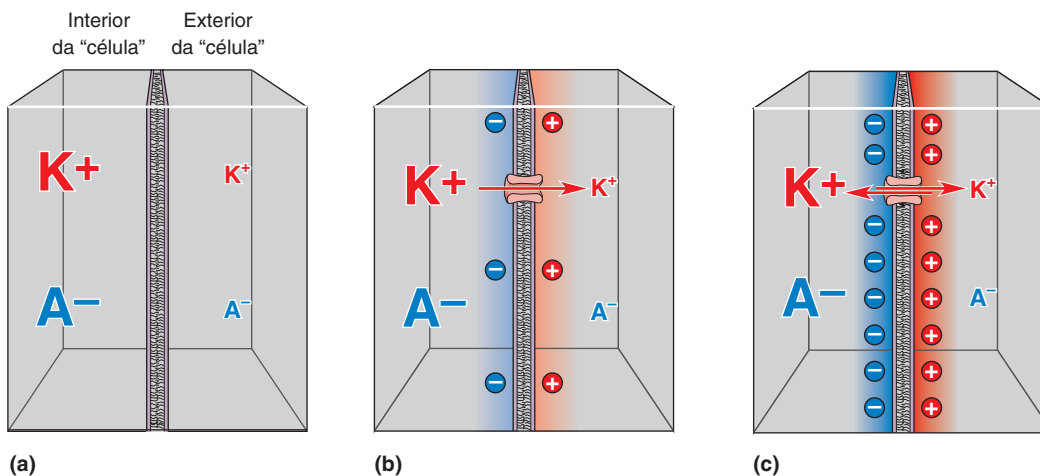
▲ FIGURA 3.11

Medição do potencial de repouso da membrana. Um voltímetro mede a diferença no potencial elétrico entre a ponta de um microeletrodo inserido na célula e um cabo colocado no líquido extracelular, convencionalmente denominado “terra”, pois é eletricamente conectado à Terra. Em geral, o interior do neurônio está ao redor de -65 mV em relação ao exterior. Esse potencial é causado pela distribuição desigual de carga elétrica através da membrana (ver ampliação).

Potenciais de Equilíbrio

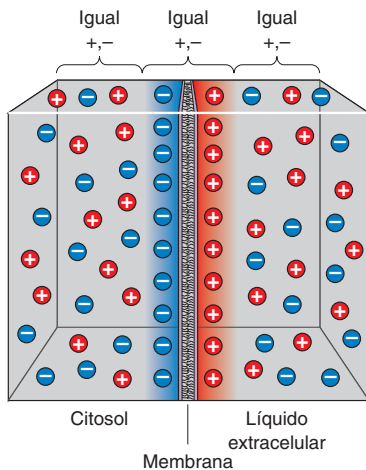
Considere uma célula hipotética cujo interior seja separado do exterior por uma membrana fosfolipídica pura sem proteínas. Dentro dessa célula, uma solução concentrada de sal de potássio seria dissolvida, fornecendo K^+ e ânions A^- (A^- indica, então, qualquer molécula com carga negativa). Fora da célula, teríamos uma solução com o mesmo sal, porém diluída vinte vezes em água. Apesar de poder existir um grande gradiente de concentração entre o interior e o exterior da célula, não haveria movimento direcionado de íons, uma vez que a bicamada fosfolipídica, não possuindo canais proteicos, seria impermeável aos átomos hidrofílicos carregados. Sob essas condições, um microeletrodo não marcaria nenhuma diferença de potencial entre o interior e o exterior da célula. Em outras palavras, o V_m seria igual a 0 mV, porque a razão de K^+ para A^- em cada lado da membrana seria igual a 1; ambas as soluções seriam eletricamente neutras (Figura 3.12a).

Considere como essa situação mudaria se canais de potássio fossem inseridos na bicamada lipídica. Devido à permeabilidade seletiva desses canais, o K^+ passaria livremente pela membrana, mas o A^- , não. Inicialmente, a difusão estaria no comando: os íons K^+ passariam pelos canais para fora da célula, a favor do gradiente de concentração. Como A^- seria deixado para trás, contudo, o interior celular começaria imediatamente a adquirir carga líquida negativa, o que estabeleceria uma diferença de potencial elétrico através da membrana (Figura 3.12b). À medida que o líquido no interior adquirisse mais carga negativa, a força elétrica começaria a atrair os íons K^+ positivamente carregados de volta ao interior da célula. Quando uma determinada diferença de potencial fosse atingida, a força elétrica atraindo os íons K^+ ao interior contrabalançaria a força de difusão que os estaria colocando para fora. Assim, um estado de *equilíbrio* seria atingido, em que a força elétrica e a força de difusão seriam iguais



▲ FIGURA 3.12

Estabelecendo o equilíbrio em uma membrana seletivamente permeável. (a) Uma membrana impermeável separa duas regiões: uma de alta concentração salina (interior) e outra de baixa concentração salina (exterior). As concentrações relativas de potássio (K^+) e do ânion impermeável (A^-) são representadas pelos tamanhos das letras. (b) A inserção na membrana de um canal que é seletivamente permeável ao K^+ inicialmente resulta em um movimento direcionado de íons K^+ a favor do gradiente de concentração, da esquerda para a direita. (c) Um acúmulo de carga positiva no exterior e de carga negativa no interior retarda o movimento dos íons K^+ , positivos, do interior ao exterior. Quando o equilíbrio é estabelecido, não há movimento direcionado de íons através da membrana, mas há uma diferença de carga entre os dois lados.



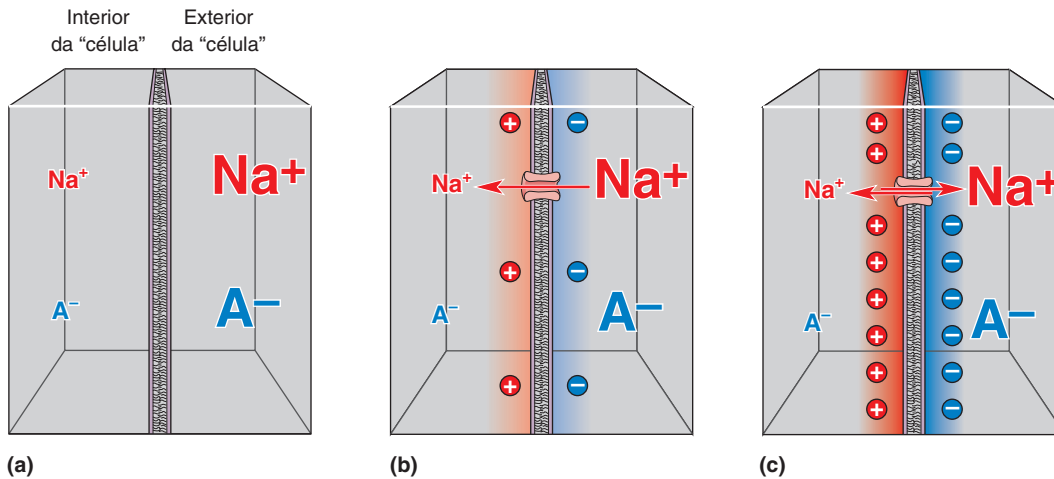
▲ FIGURA 3.13

Distribuição de carga elétrica através da membrana. As cargas desiguais dentro e fora de um neurônio alinham-se ao longo da membrana devido à atração eletrostática através dessa barreira extremamente fina. Observe que a maior parte do citosol e do líquido extracelular é eletricamente neutra.

e opostas, cessando o movimento direcionado de K^+ através da membrana (Figura 3.12c). A diferença de potencial elétrico que contrabalança exatamente um gradiente de concentração iônica é chamada de **potencial de equilíbrio iônico**, ou simplesmente **potencial de equilíbrio**, sendo representada pelo símbolo E_{ion} . Nesse exemplo, o potencial de equilíbrio seria em torno de -80 mV.

O exemplo na Figura 3.12 demonstra que gerar uma diferença de potencial elétrico através de uma membrana é algo relativamente simples. As únicas coisas necessárias são um gradiente de concentração iônica e uma permeabilidade iônica seletiva. Entretanto, antes de aplicar essa questão aos neurônios, podemos usar esse exemplo para fazer quatro observações importantes:

1. *Grandes alterações no potencial de membrana são causadas por alterações minúsculas nas concentrações iônicas.* Na Figura 3.12, canais foram inseridos e íons K^+ saíram da célula, até que o potencial de membrana passasse de 0 mV para o potencial de equilíbrio de -80 mV. Em quanto essa distribuição iônica afeta a concentração de K^+ em cada lado da membrana? Não muito. Para uma célula com um diâmetro de 50 mm que contenha K^+ a 100 mM, pode-se calcular que a alteração na concentração necessária para levar a membrana de 0 a -80 mV seja aproximadamente de $0,00001$ mM. Ou seja, quando os canais foram inseridos e o K^+ fluiu para fora até que o equilíbrio fosse alcançado, a concentração interna de K^+ caiu de 100 mM para $99,99999$ mM – uma queda irrisória de concentração.
2. *A diferença de carga elétrica ocorre entre as superfícies interna e externa da membrana.* Em função de a bicamada fosfolipídica ser tão fina (menos de 5 nm de espessura), torna-se possível que os íons de um lado interajam eletrostaticamente com os íons do outro lado da bicamada. Assim, as cargas negativas no interior e a cargas positivas no exterior do neurônio tendem a se atrair mutuamente na direção da membrana celular. Considere a forma como, em uma noite quente de verão, os mosquitos são atraídos para a parte externa de uma janela quando as luzes de dentro da casa estão acesas. De forma similar, a carga negativa de dentro da célula não é distribuída igualmente pelo citosol, mas, ao contrário, é localizada na face interna da membrana (Figura 3.13). Desse modo, diz-se que a membrana armazena carga elétrica, uma propriedade chamada de *capacitância*.
3. *Os íons são impelidos através da membrana em uma velocidade proporcional à diferença entre o potencial de membrana e o potencial de equilíbrio.* Observe, a partir do exemplo na Figura 3.12, que, quando os canais foram inseridos, houve um movimento direcionado de K^+ apenas enquanto o potencial elétrico da membrana diferia do potencial de equilíbrio. A diferença entre o potencial de membrana real e o potencial de equilíbrio ($V_m - E_{ion}$) para um íon em particular é chamada de **força motriz iônica**. Falaremos mais a respeito disso nos Capítulos 4 e 5, quando discutiremos o movimento de íons através da membrana durante o potencial de ação e a transmissão sináptica.
4. *Se a diferença de concentração para um íon através da membrana é conhecida, o potencial de equilíbrio para esse íon pode ser calculado.* No exemplo da Figura 3.12, tínhamos suposto que o K^+ estava mais concentrado dentro do que fora da célula. A partir disso, poderíamos deduzir que o potencial de equilíbrio seria negativo se a membrana fosse seletivamente permeável ao K^+ . Consideremos outro exemplo, no qual o Na^+ está mais concentrado *fora* da célula (Figura 3.14). Se a membrana contivesse canais de sódio, o Na^+ fluiria a favor do gradiente de concentração para *dentro* da célula. A entrada de íons carregados positivamente faria o citosol junto à face interna da membrana adquirir uma carga líquida positiva. O interior celular carregado



▲ FIGURA 3.14

Outro exemplo de estabelecimento de equilíbrio em uma membrana seletivamente permeável. (a) Uma membrana impermeável separa duas regiões: uma de alta concentração (exterior) e outra de baixa concentração salina (interior). (b) A inserção na membrana de um canal que é seletivamente permeável ao Na^+ inicialmente resulta em um movimento direcionado de íons Na^+ a favor do gradiente de concentração, da direita para a esquerda. (c) Um acúmulo de carga positiva no interior e de carga negativa no exterior retarda o movimento de íons Na^+ , positivos, do exterior ao interior. Quando o equilíbrio é estabelecido, não há movimento direcionado de íons através da membrana, mas há uma diferença de carga entre os dois lados. Nesse caso, o interior da célula fica carregado positivamente em relação ao exterior.

positivamente passaria a repelir os íons Na^+ , impulsionando-os a sair através dos canais. Em uma determinada diferença de potencial, a força elétrica repelindo os íons Na^+ contrabalançaria a força de difusão que os estaria conduzindo para dentro. Nesse exemplo, o potencial de membrana no equilíbrio seria positivo no interior da célula.

Os exemplos nas Figuras 3.12 e 3.14 ilustram que, caso saibamos a diferença entre as concentrações iônicas nos dois lados da membrana, podemos descobrir o potencial de equilíbrio para qualquer íon. Tente você mesmo. Presuma que o Ca^{2+} esteja mais concentrado fora da célula e que a membrana seja seletivamente permeável a ele. Veja se você consegue descobrir se o interior celular seria positivo ou negativo no equilíbrio. Tente novamente, presumindo que a membrana seja seletivamente permeável ao Cl^- e que o Cl^- esteja mais concentrado fora da célula (preste atenção aqui e observe a carga do íon).

Os exemplos anteriores mostram que cada íon tem seu próprio potencial de equilíbrio – o potencial elétrico estacionário que seria atingido se a membrana fosse permeável somente àquele íon. Assim, podemos falar do potencial de equilíbrio do potássio, E_K ; do potencial de equilíbrio do sódio, E_{Na} ; do potencial de equilíbrio do cálcio, E_{Ca} ; e assim por diante. Sabendo-se a carga elétrica de um íon e sua diferença de concentração através da membrana, podemos facilmente deduzir se o interior da célula seria positivo ou negativo no equilíbrio. De fato, o valor *exato* de um potencial de equilíbrio em mV pode ser calculado aplicando-se uma equação derivada dos princípios da físico-química, a **equação de Nernst**, que leva em consideração a carga do íon, a temperatura e a razão das concentrações externa e interna do íon. Aplicando-se a equação de Nernst, podemos calcular o valor do potencial de equilíbrio para qualquer íon. Por exemplo, se o K^+ estiver vinte vezes mais concentrado no interior de uma célula, a equação de Nernst mostrará que $E_K = -80 \text{ mV}$ (Quadro 3.2).



QUADRO 3.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

A Equação de Nernst

O potencial de equilíbrio de um íon pode ser calculado aplicando-se a equação de Nernst:

$$E_{\text{ion}} = 2,303 \frac{RT}{zF} \log \frac{[\text{ion}]_o}{[\text{ion}]_i}$$

Em que

E_{ion} = potencial de equilíbrio do íon

R = constante dos gases

T = temperatura absoluta

z = carga do íon

F = constante de Faraday

log = logaritmo na base 10

$[\text{ion}]_o$ = concentração do íon fora da célula

$[\text{ion}]_i$ = concentração do íon dentro da célula

A equação de Nernst pode ser derivada dos princípios da físico-química. Vejamos se conseguimos compreendê-la.

Lembre-se que, no equilíbrio, há o balanço exato de duas influências: a difusão, que força o íon a favor do gradiente de concentração, e a eletricidade, que faz o íon ser atraído por cargas opostas e repelido por cargas iguais. O aumento da energia térmica de cada partícula aumenta a difusão, desse modo aumentando a diferença de potencial alcançada no equilíbrio. Assim, o E_{ion} é proporcional à T. Por outro lado, o aumento na carga elétrica de cada partícula diminui a diferença de potencial necessária para balancear a difusão. Portanto, o E_{ion} é inversamente proporcional à carga do íon (z). Não é necessário nos preocuparmos com R e F na equação, pois são constantes.

Na temperatura corporal (37°C), a equação de Nernst para os principais íons – K^+ , Na^+ , Cl^- e Ca^{2+} – pode ser simplificada para:

$$E_K = 61,54 \text{ mV} \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

$$E_{Na} = 61,54 \text{ mV} \log \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}$$

$$E_{Cl} = -61,54 \text{ mV} \log \frac{[Cl^-]_o}{[Cl^-]_i}$$

$$E_{Ca} = 30,77 \text{ mV} \log \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i}$$

Portanto, para se calcular o potencial de equilíbrio de um determinado íon à temperatura ambiente, tudo o que é preciso saber são as concentrações iônicas nos dois lados da membrana. Por exemplo, na Figura 3.12, estipulamos que o K^+ estivesse vinte vezes mais concentrado dentro do que fora da célula:

$$\text{Se } \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} = \frac{1}{20}$$

$$\text{e } \log \frac{1}{20} = -1,3$$

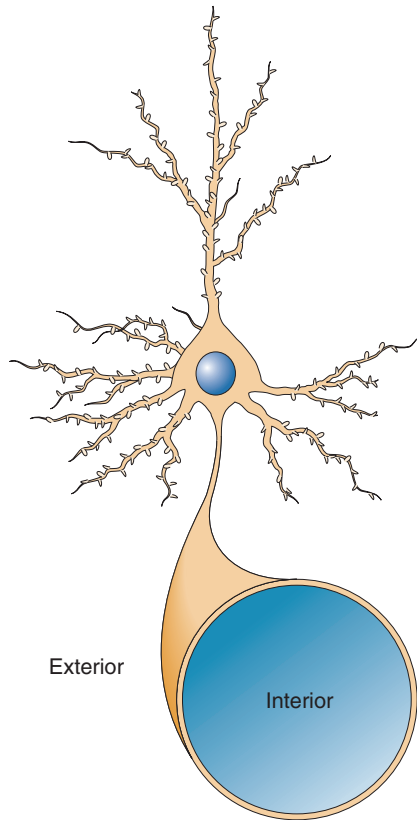
$$\text{então } E_K = 61,54 \text{ mV} \times -1,3 \\ = -80 \text{ mV.}$$

Observe que não existe um símbolo para permeabilidade ou condutância iônica na equação de Nernst. Desse modo, o cálculo do valor do E_{ion} não requer que se saiba qual é a seletividade ou a permeabilidade da membrana àquele íon. Existe um potencial de equilíbrio de cada íon para os líquidos intra e extracelular. O E_{ion} é o potencial de membrana que contrabalança o gradiente de concentração do íon, de modo que nenhuma corrente iônica flui se a membrana for permeável àquele íon.

Distribuição de Íons Através da Membrana

Já deve estar claro que o potencial de membrana do neurônio depende das concentrações iônicas nos dois lados da membrana. Estimativas dessas concentrações aparecem na Figura 3.15. O mais importante é que o K^+ esteja mais concentrado no meio intracelular e que o Na^+ e o Ca^{2+} estejam mais concentrados no meio extracelular.

Como surgem esses gradientes de concentração? Os gradientes de concentração iônica são estabelecidos pela ação de bombas iônicas na membrana neuronal. Duas bombas iônicas são particularmente importantes em neurofisiologia celular: a bomba de sódio e potássio e a bomba de cálcio. A **bomba de sódio e potássio** é uma enzima que hidrolisa ATP na presença de Na^+ intracelular. A energia química liberada por essa reação impulsiona a bomba, que troca Na^+ intracelular por K^+ extracelular. A ação dessa bomba garante que o K^+ esteja



Íon	Concentração fora (em mM)	Concentração dentro (em mM)	Razão fora/dentro	E_{ion} (a 37°C, em mV)
K^+	5	100	1 : 20	- 80 mV
Na^+	150	15	10 : 1	62 mV
Ca^{2+}	2	0,0002	10,000 : 1	123 mV
Cl^-	150	13	11,5 : 1	- 65 mV

▲ FIGURA 3.15

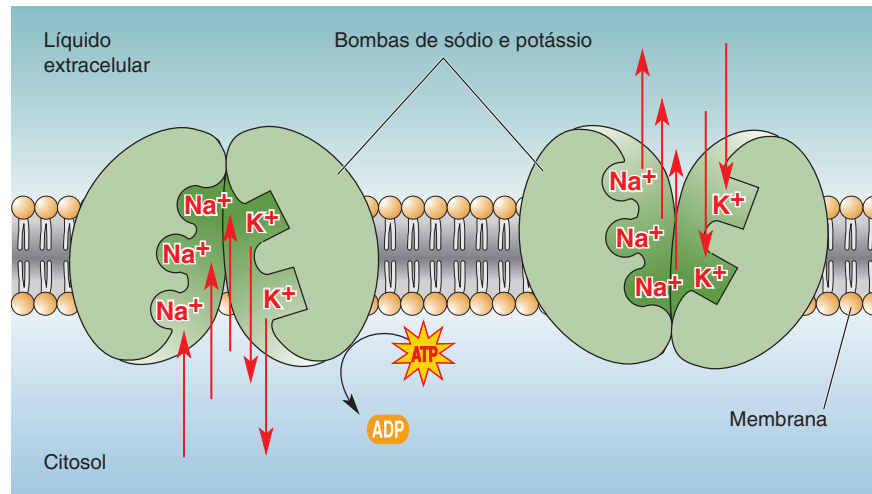
Concentrações iônicas aproximadas nos dois lados de uma membrana neuronal.

O E_{ion} é o potencial de membrana que seria alcançado, à temperatura corporal, se a membrana fosse seletivamente permeável àquele íon.

mais concentrado dentro do neurônio e que o Na^+ esteja mais concentrado fora. Observe que a bomba empurra esses íons através da membrana contra seus respectivos gradientes de concentração (Figura 3.16). Esse trabalho exige o gasto de energia metabólica. De fato, estima-se que a bomba de sódio e potássio gaste até 70% da quantidade total de ATP utilizada pelo encéfalo.

A **bomba de cálcio** é também uma enzima que transporta ativamente Ca^{2+} para fora do citosol através da membrana celular. Outros mecanismos diminuem a $[Ca^{2+}]$ intracelular para níveis muito baixos (0,0002 mM). Esses mecanismos incluem proteínas ligantes de cálcio e organelas, como a mitocôndria e alguns tipos de retículo endoplasmático que sequestram os íons de cálcio do citosol.

As bombas iônicas são as heroínas desconhecidas da neurofisiologia celular. Elas trabalham na retaguarda para assegurar que os gradientes de concentração iônica sejam estabelecidos e mantidos. Essas proteínas podem não ter o charme dos canais iônicos com portões, porém, sem elas, o potencial de repouso da membrana não existiria, e o encéfalo não funcionaria.



▲ FIGURA 3.16

A bomba de sódio e potássio. Essa bomba iônica é uma proteína associada à membrana que transporta íons através da membrana contra seus gradientes de concentração à custa de energia metabólica.

Permeabilidades Iônicas Relativas da Membrana em Repouso

As bombas estabelecem os gradientes de concentração iônica através da membrana neuronal. Conhecendo-se essas concentrações iônicas, podemos usar a equação de Nernst para calcular os potenciais de equilíbrio para os diferentes íons (Figura 3.15). Contudo, lembre-se que o potencial de equilíbrio de um íon é o potencial de membrana que resultaria se a membrana fosse *seletivamente permeável* àquele íon isoladamente. Na realidade, contudo, os neurônios não são permeáveis a um único tipo de íon. Como isso afeta a nossa compreensão?

Consideremos algumas situações envolvendo K^+ e Na^+ . Se a membrana de um neurônio fosse permeável somente ao K^+ ,* o potencial de membrana seria igual ao E_K , que, conforme a Figura 3.15, é de -80 mV. Por outro lado, se a membrana de um neurônio fosse permeável somente ao Na^+ , o potencial de membrana seria igual ao E_{Na} ; ou seja, 62 mV. Entretanto, se a membrana fosse igualmente permeável ao K^+ e ao Na^+ , o potencial de membrana resultante seria uma média dos valores do E_{Na} e do E_K . E se a membrana fosse 40 vezes mais permeável ao K^+ do que ao Na^+ ? O potencial de membrana novamente estaria entre o E_{Na} e o E_K , mas muito mais próximo do E_K do que do E_{Na} . Isso se aproxima da situação real em neurônios. O potencial de repouso da membrana, que é de -65 mV, aproxima-se, mas não alcança o potencial de equilíbrio do potássio, que é de -80 mV. Essa diferença surge porque, apesar de a membrana em repouso ser altamente permeável ao K^+ , existe um vazamento constante de Na^+ para dentro da célula.

O potencial de repouso da membrana pode ser calculado aplicando-se a **equação de Goldman**, uma fórmula matemática que leva em consideração a permeabilidade relativa da membrana aos diferentes íons. Se nos preocuparmos somente com K^+ e Na^+ , usaremos as concentrações na Figura 3.15 e presumirmos

*N. de T. É o caso do astrócito, uma célula da glia, um importante componente do tecido neural. O astrócito não é uma célula excitável, e seu potencial de repouso está muito próximo do potencial de equilíbrio do K^+ . Esse equilíbrio eletroquímico se estabelece *espontaneamente*, apesar de se estabilizar com concentrações iônicas diferentes de cada lado (e, logo, $V \neq 0$), como vimos nas Figuras 3.12 e 3.14.



QUADRO 3.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

A Equação de Goldman

Se a membrana de um neurônio fosse permeável somente ao K^+ , o potencial de repouso da membrana seria igual ao E_K ; isto é, de aproximadamente -80 mV. Mas isso não acontece; o potencial de repouso da membrana medido em um neurônio típico fica em torno de -65 mV. Essa discrepância é explicada porque os neurônios em repouso não são permeáveis exclusivamente ao K^+ : existe também alguma permeabilidade ao Na^+ . Em outras palavras, a *permeabilidade relativa* da membrana neuronal em repouso é bastante alta para o K^+ e baixa para o Na^+ . Se as permeabilidades relativas são conhecidas, é possível calcular o potencial de membrana no equilíbrio aplicando-se a equação de Goldman. Assim, para uma membrana permeável apenas ao Na^+ e ao K^+ a $37^\circ C$, temos:

$$V_m = 61,54 \text{ mV} \log \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

em que V_m é o potencial de membrana, P_K e P_{Na} são as permeabilidades relativas do K^+ e do Na^+ , respectivamente, e os outros termos são os mesmos da equação de Nernst.

Se a permeabilidade iônica do K^+ na membrana em repouso for cerca de 40 vezes maior do que a do Na^+ , então, resolvendo a equação de Goldman usando-se as concentrações na Figura 3.15, temos:

$$\begin{aligned} V_m &= 61,54 \text{ mV} \log \frac{40 (5) + 1 (150)}{40 (100) + 1 (15)} \\ &= 61,54 \text{ mV} \log \frac{350}{4.015} \\ &= -65 \text{ mV} \end{aligned}$$

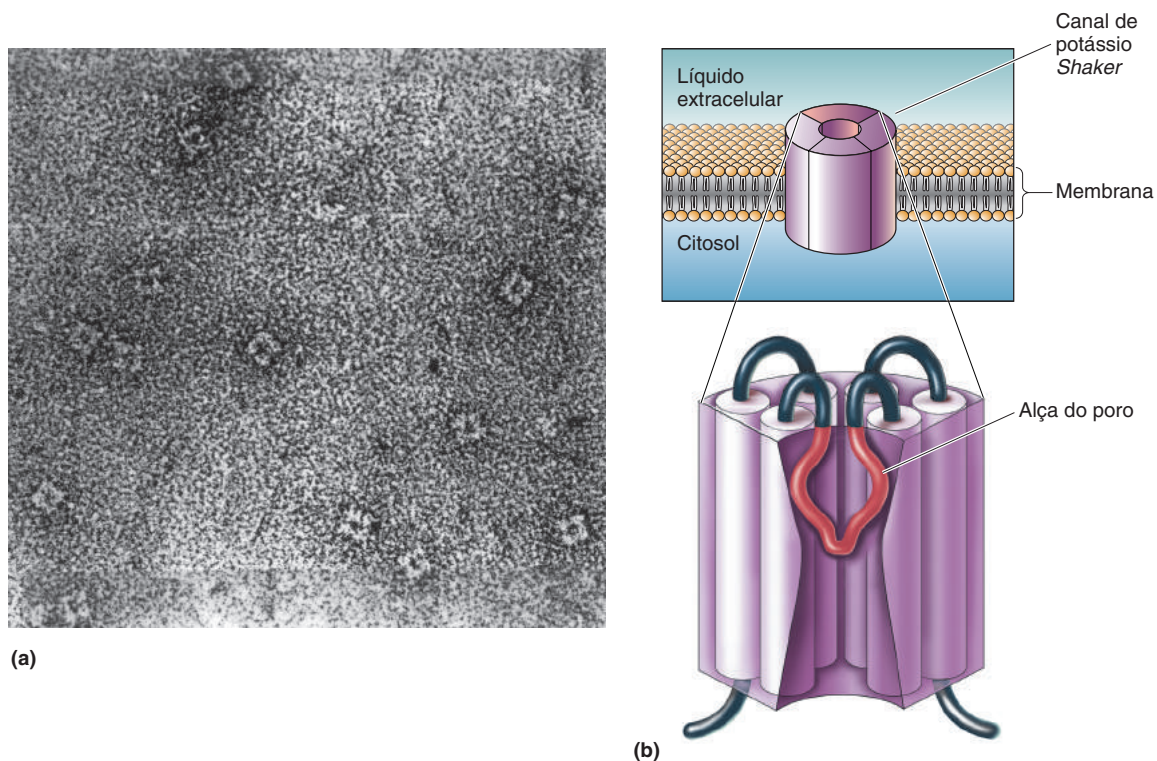
que a permeabilidade da membrana em repouso é quarenta vezes maior ao K^+ do que ao Na^+ , então a equação de Goldman prediz que o potencial de membrana é de -65 mV, que é o valor observado (Quadro 3.3).

O Vasto Mundo dos Canais de Potássio. Como vimos, a permeabilidade seletiva dos canais de potássio é determinante para o potencial de repouso da membrana e, portanto, para a função neuronal. Qual é a base molecular para essa seletividade iônica? A seletividade para os íons K^+ provém do arranjo espacial dos resíduos de aminoácidos que revestem as regiões do poro do canal. Foi um achado revolucionário em 1987, quando pesquisadores conseguiram determinar as sequências de aminoácidos de uma família de canais de potássio da mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*. Embora esses insetos perturbem na cozinha, eles têm muito valor em laboratório, pois seus genes podem ser estudados e manipulados de formas que não são possíveis em mamíferos.

Moscas normais, assim como seres humanos, ficam inconscientes submetidas a vapores de éter. Em experimentos realizados com insetos anestesiados, os investigadores descobriram que moscas de uma linhagem mutante respondem ao éter batendo as asas e sacudindo as pernas e o abdome; essa linhagem de moscas foi denominada *Shaker*.^{*} Estudos mais detalhados logo mostraram que esse comportamento estranho era explicado por um defeito em um tipo específico de canal de potássio (Figura 3.17a). Novas técnicas de biologia molecular permitiram mapear o gene mutado na linhagem *Shaker*. O conhecimento da sequência de DNA do que é atualmente chamado de canal de potássio *Shaker* permitiu aos pesquisadores encontrar os genes para outros canais de potássio, com base na similaridade de suas sequências. Essa análise tem revelado a existência de um número muito grande de canais de potássio, incluindo aqueles responsáveis pela manutenção do potencial de repouso da membrana neuronal.

A maioria dos canais de potássio possui quatro subunidades arranjadas como as aduelas de um barril, formando um poro (Figura 3.17b). Apesar de sua diversidade, as subunidades dos diferentes canais de potássio possuem características estruturais comuns que conferem a seletividade para os íons K^+ .

^{*}N. de T. Do inglês, “que sacode”.



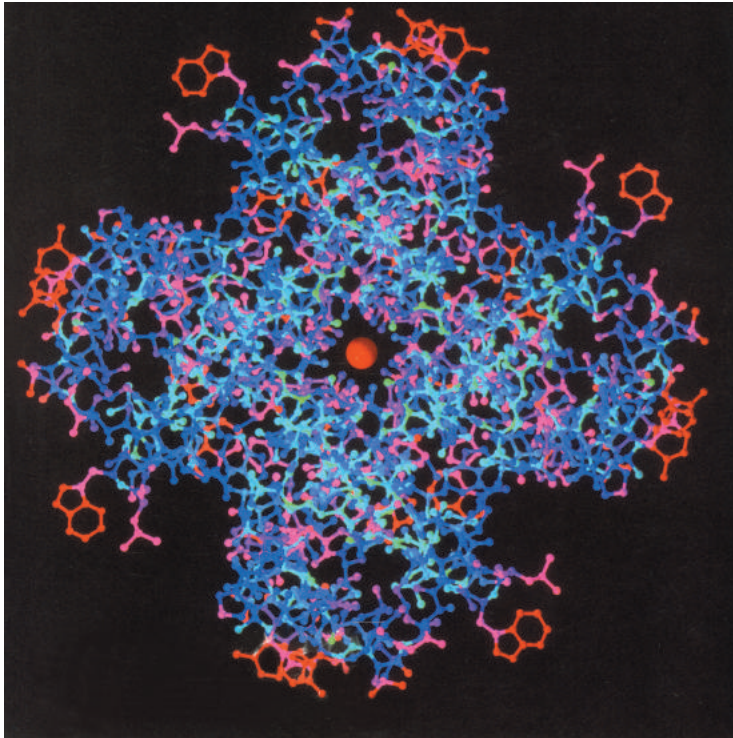
▲ FIGURA 3.17

Estrutura de um canal de potássio. (a) O canal de potássio *Shaker* na membrana celular da mosca-das-frutas *Drosophila*, visto de cima através de microscopia eletrônica. (Fonte: Li et al., 1994; Fig. 2.) (b) O canal de potássio *Shaker* possui quatro subunidades arranjadas como aduelas de um barril, formando um poro. Aumento: a estrutura terciária da subunidade proteica contém uma alça do poro, que é uma parte da cadeia polipeptídica em formato de grampo dentro do plano da membrana. A alça do poro é a parte crítica do filtro que torna o canal seletivamente permeável aos íons K^+ .

De particular interesse é uma região chamada de *alça do poro*, que contribui para o *filtro de seletividade*, que torna o canal permeável principalmente aos íons K^+ (Figura 3.18).

Juntamente com as moscas, o escorpião fatal também fez uma importante contribuição para a descoberta da alça de poro como o filtro de seletividade. Em 1988, o biólogo Chris Miller (Universidade Brandeis, Estados Unidos) e seu aluno, Roderick MacKinnon, observaram que a toxina do escorpião bloqueia os canais de potássio (e envenena suas vítimas) ao se ligar intimamente ao poro do canal. Eles usaram a toxina para identificar a sequência precisa de aminoácidos que forma a parede interior e o filtro de seletividade do canal (Quadro 3.4). MacKinnon solucionou a questão sobre a estrutura atômica tridimensional do canal de potássio. Esse feito finalmente revelou as bases físicas da seletividade de íons, fazendo MacKinnon ganhar o Prêmio Nobel de Química em 2003. Hoje está claro que as mutações envolvendo um único aminoácido dessa região podem interromper a função neuronal severamente.

Um exemplo disso é visto em uma cepa de camundongos, chamada de *Weaver*. Esses animais têm dificuldade de manter a postura e de se movimentar normalmente. O defeito foi localizado: a mutação de um único aminoácido na alça do poro de um canal de potássio encontrado em neurônios específicos do cerebelo, uma região do encéfalo importante para a coordenação motora. Como consequência dessa mutação, tanto os íons Na^+ como os de K^+ podem passar pelo canal. A permeabilidade aumentada ao sódio faz o potencial de membrana dos neurônios ficar menos negativo, o que acaba com a função neuronal.



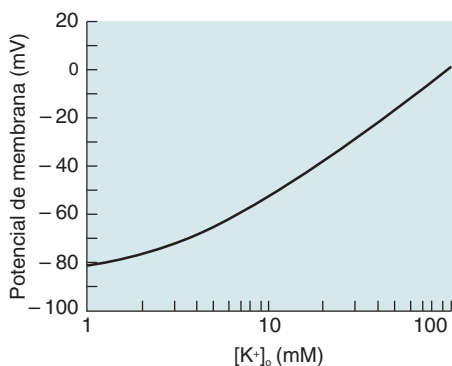
▲ FIGURA 3.18

Visão do poro do canal de potássio. A estrutura atômica do canal iônico seletivo ao potássio foi elucidada recentemente. Baseado em um modelo tridimensional de estrutura atômica, temos uma visão do poro a partir do exterior. A esfera vermelha no centro é um íon K^+ . (Fonte: Doyle et al., 1998.)

(De fato, acredita-se que a ausência do potencial de membrana negativo normal nessas células cause a morte prematura desses mutantes.) Nos últimos anos, tornou-se óbvio que muitas doenças neurológicas hereditárias em seres humanos, como algumas formas de epilepsia, podem ser explicadas por mutações de canais de potássio específicos.

A Importância da Regulação da Concentração Externa de Potássio.

Uma vez que a membrana neuronal em repouso é largamente permeável ao K^+ , o potencial de membrana é próximo do E_K . Outra consequência da alta permeabilidade ao K^+ é que o potencial de membrana é particularmente sensível a alterações na concentração extracelular de potássio. Essa relação é mostrada na Figura 3.19. Uma alteração de 10 vezes na concentração extracelular

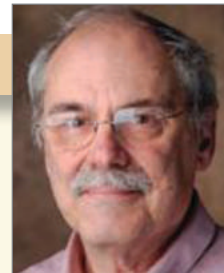


◀ FIGURA 3.19

Dependência do potencial de membrana à concentração extracelular de potássio. Devido ao fato de a membrana neuronal em repouso ser principalmente permeável ao potássio, uma alteração de 10 vezes na $[K^+]_o$, de 5 a 50 mM, causa uma despolarização de 48 mV na membrana. Essa função foi calculada usando a equação de Goldman (ver Quadro 3.3).



QUADRO 3.4 A ROTA DA DESCOBERTA



Tateando os Canais Iônicos por dentro no Escuro

por Chris Miller

Para mim, a prática da descoberta científica tem sempre sido intimamente ligada à diversão. O prazer autotransigente de divagar em um problema é o que tem motivado os primeiros estágios de cada projeto que eu tenha participado. Somente depois vem a ânsia, a bolsa de estudo e o suor necessários para atacar e, de vez em quando, resolver os quebra-cabeças apresentados pela natureza. A caixa de areia com a qual tenho brincado nos últimos 40 anos contém o que é, para mim, o mais fascinante dos brinquedos: os canais iônicos, proteínas que atravessam a membrana e literalmente *geram* os sinais elétricos dos neurônios, dando vida ao sistema nervoso. No limite em que o encéfalo seja um computador, uma imprecisa, porém evocativa, analogia, os canais iônicos seriam transistores. Em resposta a ditames biológicos, esses minúsculos poros proteicos formam caminhos para a difusão de íons, como o Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ e Cl^- , que carregam cargas elétricas através da membrana, portanto, gerando, propagando e regulando os sinais baseados em voltagem celular. Eu me apaixonei por essas proteínas há algum tempo, quando acidentalmente tropecei em um inesperado canal de K^+ em experimentos inicialmente desenhados para capturar uma besta totalmente diferente, uma enzima ativada por Ca^{2+} . O amor aprofundou ao longo dos anos, enquanto eu refletia sobre o fervilhante zoológico eletrofisiológico composto por várias espécies de canais iônicos proteicos.

Uma graduação em Física e uma subsequente experiência como professor de matemática no ensino médio possibilitaram-me fazer doutorado, pós-doutorado e ter meu próprio laboratório na Universidade Brandeis, nos anos

1970, mesmo sem ter o treinamento formal (e o pequeno conhecimento precioso) em neurobiologia ou eletrofisiologia. Adquirindo esses assuntos aos poucos por meio de leitura e também por “osmose” a partir de meu ambiente, eu me tornei progressivamente fascinado por como os canais iônicos, aquela época apenas conhecidos como proteínas, fariam o seu papel de produzir bioeletricidade; em paralelo, eu progressivamente me horrorizei com a impressionante complexidade de células vivas e a ambiguidade na interpretação molecular que inevitavelmente acompanharia os experimentos feitos exclusivamente com membranas celulares. Essa combinação de fascinação e horror me atraiu às mais simples “membranas artificiais”, de composição definida, que foram desenvolvidas por Paul Mueller, nos anos 1960, e com as quais analisamos as atividades elétricas dos canais iônicos isolados de seu complexo lar celular. Trabalhei em um método de inserir moléculas individuais de canais iônicos vindas de células excitáveis nessas membranas de composição química controlada, a fim de utilizá-lo no registro de canais individuais de K^+ , quando neurobiólogos de carteirinha estavam começando a observar canais individuais em membranas excitáveis naturais com a então nova técnica de fixação de membrana celular. Confesso que meus primeiros experimentos para criar novas técnicas foram por pura diversão. Observar e controlar proteínas individuais dançando em termos elétricos em frente aos meus olhos em tempo real foi, e ainda é, uma emoção indescritível, independentemente das tarefas em particular que os canais realizam para a célula.

de potássio, $[\text{K}^+]_o$, de 5 a 50 mM, levaria o potencial de membrana de -65 a -17 mV. Uma alteração no potencial de membrana do valor de repouso normal (-65 mV) para um valor menos negativo é chamada de **despolarização** da membrana. Portanto, *um aumento na concentração extracelular de potássio despolariza os neurônios*.

A sensibilidade do potencial de membrana a $[\text{K}^+]_o$ promoveu a evolução de mecanismos que regulassem firmemente as concentrações extracelulares de potássio no encéfalo. Um desses mecanismos é a **barreira hematoencefálica**, uma especialização das paredes dos capilares no encéfalo que limita o movimento de potássio (e outras substâncias do sangue) para dentro do líquido extracelular do encéfalo.

A glia, particularmente, os astrócitos, também possui mecanismos eficientes para captar K^+ extracelular sempre que a concentração sobe, como normalmente acontece durante períodos de atividade neuronal. Lembre-se que os astrócitos preenchem a maior parte do espaço entre os neurônios no encéfalo. Os astrócitos possuem bombas de potássio em suas membranas que concentram K^+ no citosol, além de possuírem canais de potássio. Quando a $[\text{K}^+]_o$

Eventualmente, essa diversão me conduzia a problemas que poderiam ser vantajosamente explorados por meio dessa abordagem reducionista. Por volta de 1980, meu laboratório abrigou inúmeros pós-doutorandos extraordinariamente talentosos – entre eles, Gary Yellen, Rod MacKinnon e Jacques Neyton –, que estavam atrás da marcante seletividade dos diversos canais de K^+ : como eles nos dizem a diferença entre íons tão similares entre si, como o K^+ e o Na^+ , da forma como têm de fazer para gerar potenciais de ação e para que pensemos, possamos sentir e agir? Esbarramos em um peptídeo venenoso de escorpião enquanto brincávamos espontaneamente com neurotoxinas naturais, e usamos o poder da análise de canais individuais para mostrar que essas toxinas agem ao se ligarem ao poro da proteína seletiva ao K^+ , assim como a cortiça o faz a uma garrafa (Figura A). Em 1988, Rod levou nosso peptídeo tóxico para um laboratório em Cold Spring Harbor, onde ele se inscreveu para aprender como expressar canais iônicos por métodos de recombinação de DNA. Lá, ele fez uma descoberta fundamental: que a toxina também bloqueava *Shaker*, o primeiro canal de K^+ manipulado geneticamente, clonado no ano anterior no laboratório de Lily e Yuh-Nung Jan. Essa descoberta casual nos conduziu, por meio da geração de mutações específicas, a uma região localizada na sequência de aminoácidos do canal que forma a entrada exterior do poro seletivo do canal de K^+ , um resultado imediatamente aplicável a toda a família de canais dependentes de voltagem de K^+ , Na^+ e Ca^{2+} . Poucos anos adiante, como investigadores recém-surgidos, Rod e Gary trabalharam cooperativamente nas sequências do poro para achar as regiões nucleares a sua seletividade iônica, um resultado que catapultou Rod, sete anos depois, a estabelecer por raios X a primeira estrutura cristalina do canal de K^+ e começar uma nova “era estrutural” nos estudos de canais iônicos.

Olhando para trás em minha batalha com os canais iônicos, ficou claro que o grande regozijo que obtive dessa

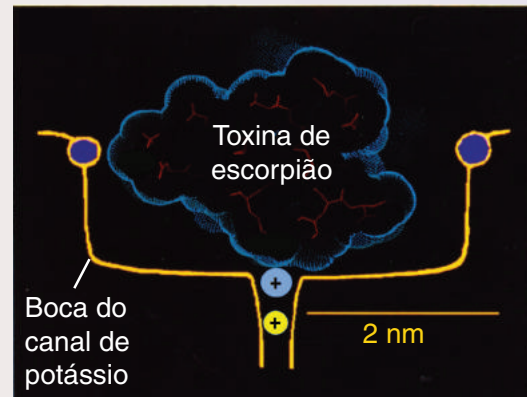


FIGURA A

A abertura extracelular do canal de K^+ com a toxina ligada, visualizada indiretamente em dias “pré-estruturais” ao sondar o canal com uma toxina de estrutura conhecida. Pontos de interação: sítio no canal que faz contato com a toxina (círculos azul-escuros), resíduo-chave de lisina na toxina que entra pelo poro estreito (círculo azul pálido com +), um K^+ deslocado para baixo do poro ao ligar a toxina (círculo amarelo com +). A barra de escala amarela representa 2 nm. (Fonte: adaptado de Goldstein et al., 1994. *Neuron* 12:1377-1388.)

empreitada surgiu de ver e ficar surpreso com os novos e inesperados elementos de beleza e coerência do mundo natural. Esse sentimento foi descrito pelo grande físico teórico Richard Feynman que, em resposta a um poema de W. H. Auden, que menospreza a motivação científica, considerando-a meramente utilitária, afirmou que a pesquisa científica, assim como a poesia, é impulsionada principalmente por forças estéticas: “Queremos o conhecimento para amar ainda mais a natureza”.

aumenta, os íons K^+ entram no astrócito pelos canais de potássio, despolarizando a membrana do astrócito. A entrada dos íons K^+ aumenta a concentração intracelular de potássio, $[K^+]_i$. Esses íons são dissipados por uma ampla área da extensa rede de processos astrocíticos. Esse mecanismo de regulação da $[K^+]_e$ pelos astrócitos é chamado de *tamponamento espacial do potássio* (Figura 3.20).

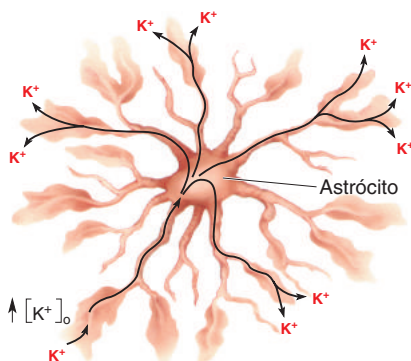


FIGURA 3.20

Tamponamento espacial de potássio pelos astrócitos. Quando a $[K^+]_e$ do encéfalo aumenta em consequência de atividade neuronal local, o K^+ entra nos astrócitos via canais de membrana. A extensa rede de processos astrocíticos auxilia na dissipação do K^+ por uma grande área.



QUADRO 3.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Morte por Injeção Letal

No dia 4 de junho de 1990, o Dr. Jack Kevorkian chocou a comunidade médica por dar assistência ao suicídio de Janet Adkins. Adkins, uma senhora de 54 anos, casada e mãe de três filhos, havia sido diagnosticada como portadora da doença de Alzheimer, um distúrbio neurológico progressivo que invariavelmente acaba em demência senil e morte. A Sra. Adkins era membro da Hemlock Society, uma sociedade que advoga a eutanásia como morte alternativa para doenças terminais. O Dr. Kevorkian concordou em ajudar a Sra. Adkins a se suicidar. No banco de trás de uma camionete Volkswagen 1968, em um acampamento no Condado de Oakland, Michigan (Estados Unidos), ela recebeu uma punção intravenosa de uma agulha conectada a um sistema de infusão com solução salina inócua. Para escolher a morte, a Sra. Adkins trocou o fluxo de salina por uma solução anestésica, seguida automaticamente por cloreto de potássio. O anestésico fez com que a Sra. Adkins ficasse inconsciente ao suprimir a atividade de neurônios na região do encéfalo chamada de *formação reticular*. A paralisia cardíaca e a morte, portanto, foram causadas pela injeção de KCl. As bases iônicas do po-

tencial de membrana em repouso explicam as razões de o coração parar de bater.

Lembre-se que o funcionamento apropriado de células excitáveis, incluindo as do músculo cardíaco, requer que suas membranas sejam mantidas no potencial de repouso sempre que não estejam gerando impulsos. O potencial de repouso negativo é resultado da permeabilidade iônica seletiva ao K^+ e das bombas metabólicas que concentram potássio dentro da célula. No entanto, como mostra a Figura 3.19, o potencial de membrana é muito sensível a alterações na concentração extracelular de potássio. Um aumento de 10 vezes no K^+ extracelular diminuiria drasticamente o potencial de repouso. Embora os neurônios do encéfalo estejam parcialmente protegidos de grandes alterações na $[K^+]_e$, outras células excitáveis do corpo, como, por exemplo, as células musculares, não o estão. Sem os potenciais de repouso negativos, as células musculares cardíacas não podem mais gerar os impulsos que causam a contração, e o coração imediatamente deixa de bater. Uma injeção intravenosa de cloreto de potássio é, portanto, letal.

É importante reconhecer, entretanto, que nem todas as células excitáveis são protegidas dos aumentos na concentração de potássio. As células musculares, por exemplo, não possuem uma barreira hematoencefálica ou mecanismos gliais de tamponamento. Consequentemente, embora o encéfalo seja relativamente protegido, elevações na $[K^+]$ sanguínea podem ter sérias consequências para a fisiologia do corpo (Quadro 3.5).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acabamos de explorar o potencial de repouso da membrana. A atividade da bomba de sódio e potássio produz e mantém um elevado gradiente de concentração de potássio através da membrana. A membrana neuronal em repouso é altamente permeável ao K^+ , devido à existência dos canais de potássio. O movimento do íon K^+ através da membrana a favor do gradiente de concentração deixa o interior do neurônio carregado negativamente.

A diferença de potencial elétrico através da membrana pode ser concebida como uma bateria cuja carga é mantida pelo trabalho de bombas iônicas. No próximo capítulo, veremos como essa bateria movimenta nosso encéfalo.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

potencial de ação (p. 57)
membrana excitável (p. 57)
potencial de repouso da membrana (p. 57)

A Escolha dos Componentes

Químicos

íon (p. 58)
cátion (p. 59)
ânion (p. 59)
bicamada fosfolipídica (p. 59)
ligação peptídica (p. 60)
polipeptídeo (p. 60)

canal iônico (p. 63)
seletividade iônica (p. 63)
canal com portão (p. 63)
bomba iônica (p. 63)

O Movimento de Íons

difusão (p. 64)
gradiente de concentração (p. 64)
corrente elétrica (p. 64)
potencial elétrico (p. 65)
voltagem (p. 65)
condutância elétrica (p. 65)
resistência elétrica (p. 65)
lei de Ohm (p. 65)

As Bases Iônicas do Potencial de Repouso da Membrana

potencial de membrana (p. 66)
microeletrodo (p. 66)
potencial de equilíbrio iônico (potencial de equilíbrio) (p. 68)
força motriz iônica (p. 68)
equação de Nernst (p. 69)
bomba de sódio e potássio (p. 70)
bomba de cálcio (p. 71)
equação de Goldman (p. 72)
despolarização (p. 76)
barreira hematoencefálica (p. 76)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Quais as duas funções que as proteínas da membrana neuronal desempenham para estabelecer e manter o potencial de repouso da membrana?
2. Em qual lado da membrana neuronal os íons Na^+ são mais abundantes?
3. Quando a membrana está no potencial de equilíbrio do potássio, em qual sentido (para dentro ou para fora) há um movimento direcionado de íons potássio?
4. Existe uma concentração de K^+ muito maior dentro da célula do que fora. Então, por que o potencial de repouso é negativo?
5. Quando o encéfalo é privado de oxigênio, as mitocôndrias dos neurônios deixam de produzir ATP. Que efeito isso tem no potencial de membrana? Por quê?



LEITURAS ADICIONAIS

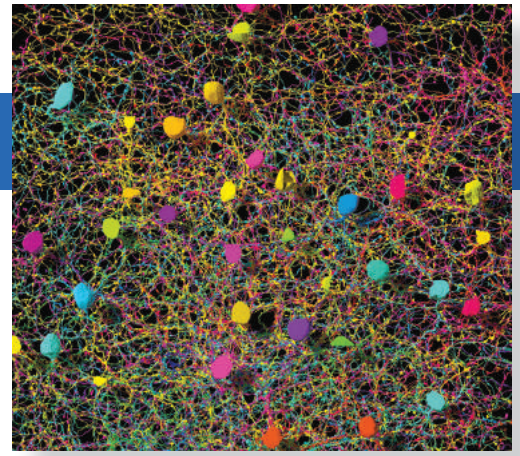
Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

MacKinnon R. 2003. Potassium channels. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 555:62–65.

Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Somjen GG. 2004. *ions in the Brain: Normal Function, Seizures, and Stroke*. New York: Oxford University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



O Potencial de Ação

INTRODUÇÃO

PROPRIEDADES DO POTENCIAL DE AÇÃO

Os Altos e Baixos de um Potencial de Ação

QUADRO 4.1 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Métodos para o Registro dos Potenciais de Ação

A Geração de um Potencial de Ação

A Geração de Múltiplos Potenciais de Ação

Optogenética: Controle da Atividade Neural com Luz

QUADRO 4.2 A ROTA DA DESCOBERTA: A Descoberta das Canaisrodopsinas, por Georg Nagel

O POTENCIAL DE AÇÃO, NA TEORIA

Correntes e Condutâncias da Membrana

O Entra e Sai de um Potencial de Ação

O POTENCIAL DE AÇÃO, NA PRÁTICA

O Canal de Sódio Dependente de Voltagem

Estrutura do Canal de Sódio

Propriedades Funcionais do Canal de Sódio

QUADRO 4.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: O Método de Fixação de Membrana (*Patch-Clamp*)

Os Efeitos de Toxinas sobre os Canais de Sódio

Os Canais de Potássio Dependentes de Voltagem

Montando o Quebra-Cabeça

A CONDUÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Fatores que Influenciam a Velocidade de Condução

QUADRO 4.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Anestesia Local

Mielina e Condução Saltatória

QUADRO 4.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Esclerose Múltipla, uma Doença Desmielinizante

POTENCIAIS DE AÇÃO, AXÔNIOS E DENDRITOS

QUADRO 4.6 DE ESPECIAL INTERESSE: O Eclético Comportamento Elétrico dos Neurônios

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Agora, chegamos ao sinal que leva a informação ao longo do sistema nervoso – o potencial de ação. Como vimos no Capítulo 3, o interior da membrana neuronal durante o repouso é negativo em relação ao meio externo. O potencial de ação é uma inversão rápida dessa situação, de forma que, por um instante, o meio interno da membrana torna-se carregado positivamente com relação ao meio externo. O potencial de ação é também chamado de *potenciais em ponta* (*spike*), *impulso nervoso* ou *descarga*.

Os potenciais de ação gerados por uma porção da membrana são similares em tamanho e duração, e não diminuem à medida que são propagados pelo axônio. É importante lembrar: a *frequência* e o *padrão* de potenciais de ação constituem o código utilizado pelos neurônios para transferir informação de um local para outro. Neste capítulo, discutiremos os mecanismos responsáveis pelo potencial de ação e como ele se propaga ao longo da membrana do axônio.

PROPRIEDADES DO POTENCIAL DE AÇÃO

Os potenciais de ação têm certas propriedades universais, características que são compartilhadas pelos axônios do sistema nervoso de qualquer animal, desde uma lula a um estudante universitário. Começaremos a explorar algumas dessas propriedades. Como se parece o potencial de ação? Como ele se inicia? Quão rapidamente pode um neurônio gerar potenciais de ação?

Os Altos e Baixos de um Potencial de Ação

No Capítulo 3, vimos que o potencial de membrana, V_m , pode ser determinado inserindo-se um microeletrodo na célula. Um voltímetro é utilizado para medir a diferença de potencial elétrico entre a ponta do microeletrodo intracelular e outro ponto posicionado fora da célula. Quando a membrana neuronal está em repouso, o voltímetro registra uma diferença de potencial estacionário de aproximadamente -65 mV. Durante o potencial de ação, entretanto, o potencial de membrana torna-se positivo por um breve momento. Como isso ocorre rapidamente – 100 vezes mais rápido do que o piscar de um olho –, um tipo especial de voltímetro, chamado de *osciloscópio*, é utilizado para estudar os potenciais de ação. O osciloscópio registra a voltagem conforme ela se altera com o tempo (Quadro 4.1).

Um potencial de ação, conforme ele deveria aparecer na tela de um osciloscópio, é mostrado na Figura 4.1. Essa figura representa um gráfico do potencial de membrana em relação ao tempo. Observe que o potencial de ação tem certas partes identificáveis. A primeira parte, chamada de **fase ascendente**, é caracterizada por uma rápida despolarização da membrana. Essa alteração no potencial de membrana continua até o V_m atingir o valor máximo de pico, de aproximadamente 40 mV. A parte do potencial de ação em que o lado de dentro do neurônio está carregado positivamente em relação ao lado externo é chamada de **pico de ultrapassagem**. A **fase descendente** do potencial de ação é uma rápida repolarização do meio interno da membrana até ele ficar, de fato, mais negativo que o potencial de repouso. A última parte da fase descendente é chamada de **undershoot**, ou **hiperpolarização pós-potencial**. Por fim, há uma restauração gradual do potencial de repouso. O potencial de ação dura cerca de 2 milissegundos (ms), do início ao fim.

A Geração de um Potencial de Ação

No Capítulo 3, dissemos que a penetração da pele por uma tachinha era suficiente para gerar potenciais de ação em um nervo sensorial. Utilizaremos esse mesmo exemplo para vermos como o potencial de ação inicia.



QUADRO 4.1 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Métodos para o Registro dos Potenciais de Ação

Os métodos para estudar impulsos nervosos podem ser divididos de modo geral em dois tipos: intracelulares e extracelulares (Figura A). O *registro intracelular* requer a colocação de um microeletrodo dentro de um neurônio ou axônio. O tamanho pequeno da maioria dos neurônios torna esse método difícil, razão pela qual muitos dos estudos iniciais de potencial de ação eram realizados em neurônios de invertebrados, que podem ser 50 a 100 vezes maiores que os neurônios dos mamíferos. Felizmente, avanços técnicos recentes tornaram os menores neurônios dos vertebrados acessíveis aos métodos de registro intracelulares, e esses estudos confirmaram que muito do que aprendemos em invertebrados é diretamente aplicável a seres humanos.

O objetivo do registro intracelular é simples: medir a diferença de potencial entre a ponta do eletrodo intracelular e outro eletrodo colocado na solução que banha o neurônio (que faz o “terra” neste sistema). O eletrodo intracelular é preenchido com uma solução salina concentrada (frequentemente KCl) e tem uma alta condutividade elétrica. O eletrodo é conectado a um amplificador que compara a diferença de potencial entre esse eletrodo e o terra. Essa diferença de potencial pode ser observada utilizando-se um osciloscópio.

Os osciloscópios mais antigos funcionavam varrendo um feixe de elétrons da esquerda para a direita por meio de uma tela de fósforo. Desvios verticais desse feixe mostram mudanças na voltagem. Os osciloscópios atuais fazem o registro digital da voltagem por meio do tempo, mas o princípio é o mesmo. Apenas um voltímetro sofisticado pode registrar mudanças rápidas na voltagem (como um potencial de ação).

Como veremos, o potencial de ação é caracterizado por uma sequência de movimentos iônicos através da membrana neuronal. Essas correntes elétricas podem ser detectadas, sem que o eletrodo penetre no neurônio, se o eletrodo for colocado próximo da membrana. Esse é o princípio por trás dos *registros extracelulares*. Novamente, mediremos a diferença de potencial entre a ponta do eletrodo de registro e o terra. O eletrodo pode ser um capilar fino de vidro preenchido com uma solução salina, porém, com frequência, é simplesmente um fino fio de metal isolado (revestido). Em geral, na ausência de atividade neural, a diferença de potencial entre o eletrodo de registro extracelular e o terra é zero. Entretanto, quando o potencial de ação se aproxima da posição onde se está fazendo o registro, cargas positivas fluem para fora do eletrodo de registro rumo ao interior do neurônio. Então, quando

o potencial de ação passa, cargas positivas fluem para fora, através da membrana, em direção ao eletrodo de registro. Assim, quando ocorre o potencial de ação na célula, o registro extracelular é caracterizado por diferenças de voltagem breves e alternantes entre o eletrodo de registro e o terra. (Observe a diferente escala das alterações de voltagem produzidas pelos registros intra e extracelulares.) Essas mudanças na voltagem podem ser observadas usando-se um osciloscópio, mas elas também podem ser ouvidas, se conectarmos sua saída a um amplificador com um alto-falante. Cada impulso faz um som distinguível, como um estalido. De fato, o som do registro de um nervo sensorial ativo é similar ao de pipoca sendo preparada.

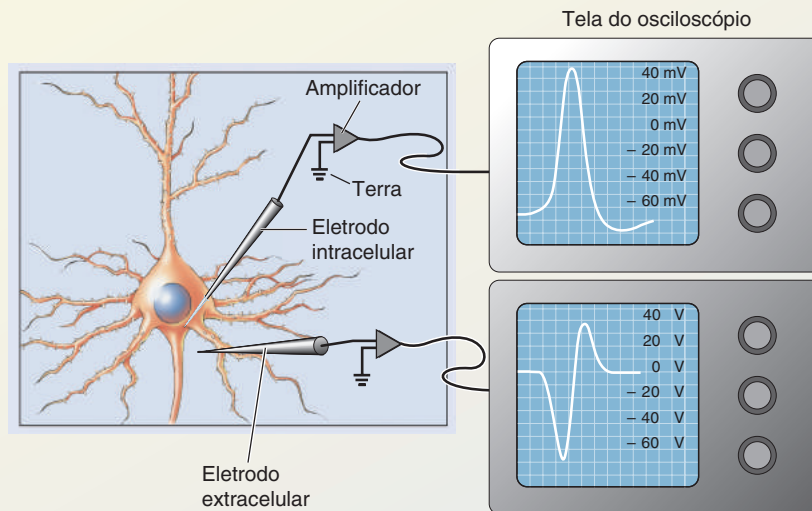
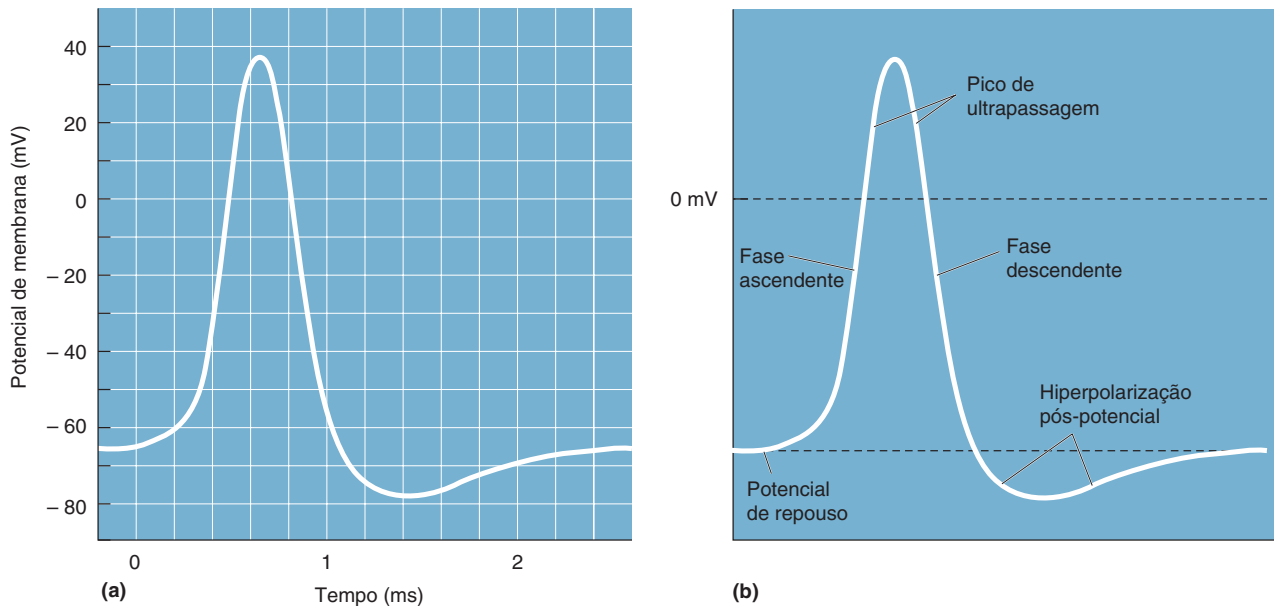


Figura A

A percepção da dor aguda quando um percevejo entra em seu pé é causada pela geração de potenciais de ação em certas fibras nervosas da pele. (Aprenderemos mais sobre dor no Capítulo 12.) A membrana dessas fibras possui um tipo de canal de sódio fechado que se abre quando a terminação nervosa é estirada. A cadeia de eventos, por conseguinte, começa desta forma: (1) o percevejo entra na pele, (2) a membrana de fibras nervosas na pele é estirada, (3) e canais permeáveis ao Na^+ se abrem. Devido ao gradiente de concentração e à carga negativa do interior da membrana, o Na^+ atravessa a membrana através desses canais. A entrada de Na^+ despolariza a membrana; isto é, a superfície citoplásmica (interna) da membrana torna-se menos negativa. Se essa despolarização,



▲ FIGURA 4.1

Um potencial de ação. (a) Um potencial de ação mostrado por um osciloscópio. (b) As partes de um potencial de ação.

chamada de *gerador de potencial*, atinge um nível crítico, a membrana gerará um potencial de ação. O nível crítico de despolarização que deve ser alcançado a fim de disparar um potencial de ação é chamado de **limiar**. *Os potenciais de ação são causados pela despolarização da membrana além do limiar.*

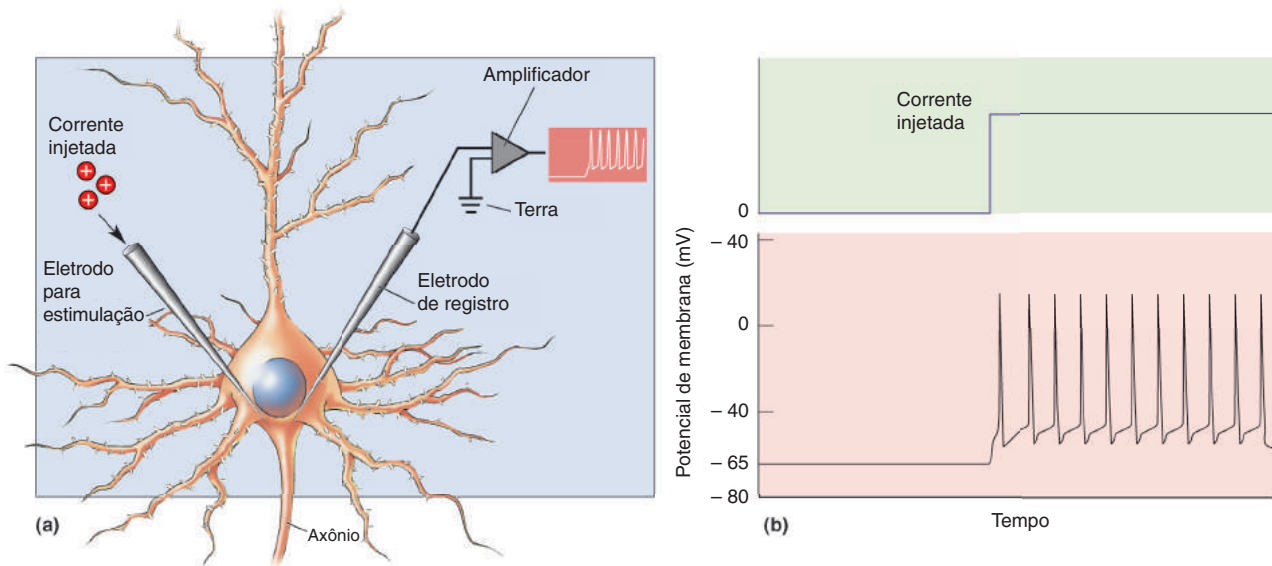
A despolarização que causa potenciais de ação é alcançada de formas diferentes em diferentes neurônios. No nosso exemplo anterior, a despolarização foi causada pela entrada de Na^+ através de canais iônicos especializados sensíveis ao estiramento da membrana. Em interneurônios, a despolarização é, em geral, causada pela entrada de Na^+ através dos canais que são sensíveis aos neurotransmissores liberados por outros neurônios. Além desses mecanismos naturais, os neurônios também podem ser despolarizados pela injeção de uma corrente elétrica através de um microeletrodo, um método comumente utilizado pelos neurocientistas para estudar potenciais de ação em diferentes células.

Produzir um potencial de ação pela despolarização de um neurônio é algo como o ato de se tirar uma fotografia pressionando o botão de disparo de uma câmera. Aplicar pressão sobre o botão não terá efeito até que se atinja o ponto de atravessar o limiar, e depois “clique” – o obturador abre-se e um quadro do filme é exposto. De forma semelhante, aumentar a despolarização de um neurônio não tem efeito até se ultrapassar o limiar, e, em seguida, “zás” – um potencial de ação é gerado! Por essa razão, diz-se que os potenciais de ação são “tudo ou nada”.

A Geração de Múltiplos Potenciais de Ação

Anteriormente, comparamos a geração de um potencial de ação por despolarização com o ato de fotografar, pressionando o botão do obturador de uma câmera. Mas e se a câmera fosse de uso profissional, como as utilizadas por fotógrafos de moda e esportes, por exemplo, e eles continuamente pressionassem o botão para tirar várias fotos consecutivas, quadro a quadro? A mesma coisa ocorre com um neurônio. Se, por exemplo, injetarmos continuamente corrente despolarizante em um neurônio através de um microeletrodo, produziremos não somente um, mas muitos potenciais de ação em sucessão (Figura 4.2).

A taxa de geração de potenciais de ação depende da magnitude da corrente contínua despolarizante. Se injetarmos corrente suficiente por meio de um microeletrodo apenas para despolarizar a membrana até o limiar, mas não

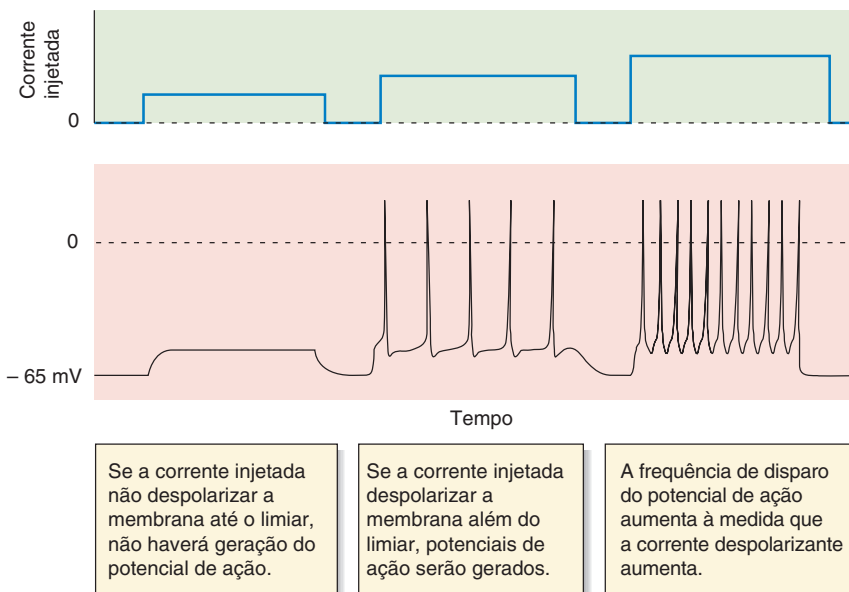


▲ FIGURA 4.2

O efeito da injeção de uma carga positiva dentro de um neurônio. (a) O cone de implantação axonal é penetrado por dois eletrodos, um para registrar o potencial de membrana em relação ao terra e o outro para a estimulação do neurônio com corrente elétrica. (b) Quando uma corrente elétrica é injetada dentro do neurônio (traço superior), a membrana é suficientemente despolarizada para disparar potenciais de ação (traço inferior).

Muito além desse, veremos que a célula gerará potenciais de ação a uma taxa aproximada de 1 por segundo, ou 1 Hertz (Hz). Se aumentarmos a corrente um pouco mais, contudo, veremos que a taxa de geração de potenciais de ação aumenta, digamos, para 50 impulsos por segundo (50 Hz). Assim, a *frequência de disparos* de potenciais de ação reflete a magnitude da corrente despolarizante. Essa é uma das formas pelas quais a intensidade do estímulo é codificada no sistema nervoso (Figura 4.3).

Embora a frequência de disparos aumente com a quantidade de corrente despolarizante, existe um limite para a taxa na qual um neurônio possa gerar potenciais de ação. A frequência máxima de disparos é de cerca de 1.000 Hz; uma vez



◀ FIGURA 4.3

Frequência de disparo do potencial de ação e sua dependência em relação ao nível de despolarização.

que um potencial de ação é iniciado, é impossível iniciar outro durante cerca de 1 ms. Esse período de tempo é chamado de **período refratário absoluto**. Além disso, pode ser relativamente difícil iniciar outro potencial de ação durante diversos milissegundos após o fim do período refratário absoluto. Durante esse **período refratário relativo**, a quantidade de corrente necessária para despolarizar o neurônio até o limiar do potencial de ação é maior do que a normal.

Optogenética: Controle da Atividade Neural com Luz. Como já discutido, os potenciais de ação são provocados pela despolarização da membrana para um valor além do limiar, assim como ocorre naturalmente em neurônios pela abertura de canais de Na^+ dependentes de voltagem. Ao longo da história, para controlar artificialmente as taxas de disparo neuronal, os neurocientistas tiveram que utilizar microeletrodos para injetar corrente elétrica no neurônio. Essa limitação foi recentemente superada por uma nova abordagem revolucionária,



QUADRO 4.2 A ROTA DA DESCOBERTA

A Descoberta das Canalrodopsinas

por Georg Nagel



Quando voltei, em 1992, para o Instituto Max Planck de Biofísica, em Frankfurt, Alemanha, a partir de meus estudos de pós-doutorado na Universidade Yale e na Universidade Rockefeller, eu estava mais interessado nos mecanismos pelos quais se estabelecem os gradientes de íons através das membranas celulares. Ernst Bamberg, o diretor de meu departamento, convenceu-me a utilizar uma nova abordagem, estudando as rodopsinas microbianas – proteínas que transportam íons através das membranas quando eles absorvem a energia da luz. Nós expressamos o gene para bacteriorrodopsina em ovos de sapos (oócitos), e medimos a sua corrente elétrica ativada por luz com microeletrodos. Em 1995, descobrimos que a iluminação da bacteriorrodopsina provocava a ativação de bomba de prótons (H^+) através da membrana do oócito. Posteriormente, em 1996, estudamos a bomba de cloreto ativada por luz halorrodopsina com essa nova técnica.

Nós também recebemos DNA para clamiopsina 1 e 2, proteínas fotorreceptoras da alga verde *Chlamydomonas reinhardtii*, de Peter Hegemann, da Universidade de Regensburg. Infelizmente, como todos os outros laboratórios que receberam esse DNA, não fomos capazes de observar quaisquer sinais elétricos induzidos por luz. No entanto, eu concordei em testar a função de uma nova rodopsina da *Chlamydomonas* quando Peter me ligou, anunciando que eles tinham encontrado um “verdadeiro canal de cálcio ativado por luz”, que eles denominaram clamirrodopsina 3. Embora essa nova proteína não tenha sido purificada, a “clamiopsina 3” já havia sido detectada em um banco de dados de sequências de DNA a partir de *Chlamydomonas*, produzido no centro de pesquisas de Kazusa, no Japão, e que mostrava semelhanças com a bacteriorrodopsina. Isso foi interessante para a pesquisa de rodopsina em *Chlamydomonas*. Peter solicitou o DNA produzido no Japão, e eu, em seguida, realizei a expressão em oócitos. As nossas experiências iniciais, no entanto, foram decepcionantes, uma vez que a remoção ou adição de cálcio à solução

de banho de oócito não fez diferença para a corrente elétrica pela incidência de luz, como seria de se esperar se o canal fosse realmente permeável ao Ca^{2+} . A fotocorrente em si foi bastante fraca e não pareceu ser influenciada por qualquer mudança nas concentrações iônicas no banho.

Como eu ainda gostava da ideia de um canal iônico ser diretamente ativado pela luz, o que a maioria dos outros pesquisadores no campo havia rejeitado, continuei a testar soluções diferentes. Uma noite, eu observei uma corrente de entrada ativada por luz incrivelmente grande com uma solução feita para inibir as correntes de cálcio. Na verdade, percebi que a solução que eu usei foi mal tamponada; estava bastante ácida, com muito H^+ . Mas esse foi um grande avanço e eu tinha uma boa evidência de uma corrente de entrada de H^+ induzida por luz. Então, por acidificação do oócito (i.e., aumentando a concentração de H^+ no interior do oócito em relação ao exterior), descobri que era possível gerar também correntes de saída induzidas por luz. Logo ficou claro que clamirrodopsina 3 era um canal de prótons ativado por luz; portanto, sugeri aos meus colaboradores, Peter Hegemann e Ernst Bamberg, para chamar esta nova proteína de canalrodopsina 1. Experimentos sucessivos revelaram que outros cátions monovalentes também podem permear a canalrodopsina 1. Sabemos, então, que as pequenas fotocorrentes que nós inicialmente observamos eram devidas à fraca expressão de canalrodopsina 1 em oócitos.

Fascinados por essa nova descoberta, nós preparamos um manuscrito (publicado em 2002) e um pedido de patente que descreveu o uso de canais iônicos ativados por luz em manipulação não invasiva de células e até mesmo em organismos vivos. Posteriormente, comecei a estudar a proteína de algas canalrodopsina 2, e tudo se tornou muito mais fácil porque as fotocorrentes eram realmente grandes e fáceis de analisar. A canalrodopsina 2 (chop2) tem 737 aminoácidos de comprimento, na sua forma nativa, podendo ser reduzida

chamada de **optogenética**, que introduz genes em neurônios que promovem a expressão de canais iônicos de membranas que se abrem em resposta à luz.

No Capítulo 9, discutiremos como a energia da luz é absorvida por proteínas, chamadas de *fotopigmentos*, para gerar as respostas neurais em nossas retinas, as quais nos fornecem a visão. Claro, sensibilidade à luz é uma propriedade de muitos organismos. Ao estudarem as respostas à luz em uma alga verde, os investigadores em Frankfurt, Alemanha, caracterizaram um fotopigmento e o chamaram de **canalrodopsina 2 (ChR2)**. Eles provaram, ao introduzir o gene *ChR2* em células de mamíferos, que o gene codifica um canal catiônico sensível à luz que é permeável aos íons Na^+ e Ca^{2+} (Quadro 4.2). O canal abre rapidamente em resposta à luz azul, e, em neurônios, o fluxo interno de cátions é suficiente para produzir despolarização acima do limiar e gerar potenciais de ação. O grande potencial da optogenética foi, posteriormente,

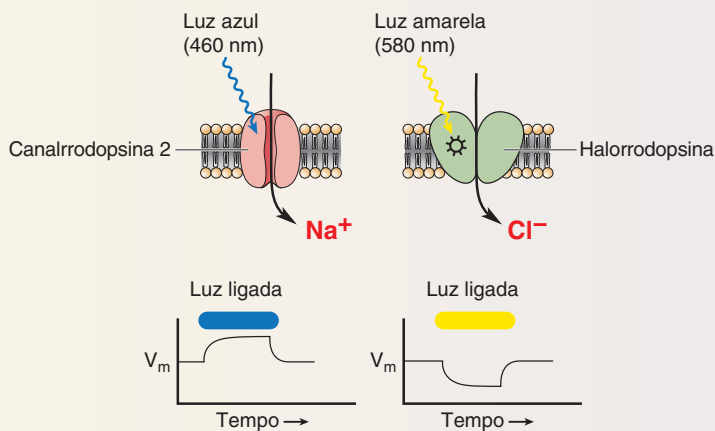


Figura A

Desenhos esquemáticos de canalrodopsina 2 e halorrodopsina na membrana plasmática. Abaixo, o efeito das luzes azul e amarela sobre o potencial de membrana, mediado por canalrodopsina 2 e halorrodopsina, respectivamente.

para 310 aminoácidos e ser ligada à proteína fluorescente amarela (YFP) para permitir a visualização da expressão da proteína. Depois que publicamos as características superiores de chop2, em 2003, os pedidos de DNA começaram a chegar, e nós mesmos começamos colaborações com neurobiólogos. Uma das nossas primeiras “vítimas” foi Alexander Gottschalk, da Universidade de Frankfurt, que trabalhava com o pequeno verme nematoide translúcido *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Infelizmente, eu cometi um erro na preparação do DNA, de forma que os vermes, embora bem marcados por YFP, não reagiram à luz. Depois que eu percebi o meu erro e conseguimos expressar chop2-YFP nas células musculares de *C. elegans*, ficamos espantados com a facilidade com que esses pequenos vermes se contraíam simplesmente por iluminação com luz azul. Na mesma época (abril de 2004), Karl Deisseroth, na Universidade Stanford, solicitou DNA e aconselhamento sobre a sua utilização em uma colaboração, que eu aceitei. Karl rapidamente demonstrou o poder da canalrodopsina 2 em neurônios de mamífe-

ros. Seu trabalho com Ed Boyden e Feng Zhang atraiu muita atenção, o que resultou em muitas solicitações de DNA para expressar essa proteína no encéfalo. Muitos colegas da Europa, então, perceberam que canalrodopsinas tinham sido caracterizadas pela primeira vez em Frankfurt.

O sucesso e a facilidade de aplicação da canalrodopsina 2 levaram Karl e Alexander a se questionarem se haviam outras rodopsinas que poderiam ser utilizadas para a *inibição* da atividade neuronal induzida pela luz. Nós dissemos a eles sobre bacteriorrodopsina e halorrodopsina, as bombas de saída de prótons e de entrada de cloreto, respectivamente, ativadas por luz. Ambas as bombas tornam o interior da célula mais negativo (i.e., elas são hiperpolarizantes ativados por luz). Recomendamos halorrodopsina do micróbio *Natronomonas pharaonis* como um hiperpolarizante ativado por luz. Tiramos proveito do que aprendemos em 1996: que halorrodopsinas tinham uma alta afinidade para o cloreto e que a sua expressão era estável em células animais.

Como confirmado, a ativação por luz da bomba de cloreto halorrodopsina é suficiente para inibir a geração de potencial de ação nos neurônios de mamíferos e para inibir a contração muscular do nemátodo *C. elegans*. De forma irônica, esses experimentos neurobiológicos com halorrodopsina (o mesmo se aplica para bacteriorrodopsina) poderiam ter sido feitos há vários anos, mas somente a descoberta e a aplicação de canalrodopsina 2 encorajou o seu uso e ajudou a criar um novo campo, agora chamado de optogenética. Muitos neurobiólogos já estão utilizando essas ferramentas e alguns grupos, incluindo nós, estão empenhados em melhorar e expandir as ferramentas de optogenética existentes.

Referências:

Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E. 2003. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 100:13940–13945.



▲ FIGURA 4.4

Controle da atividade neural por optogenética no enéalo de rato. O gene que codifica canalrodopsina 2 foi introduzido em neurônios do enéalo de rato usando um vírus. O disparo desses neurônios pode ser controlado com luz azul através de uma fibra óptica. (Fonte: cortesia do Dr. Ed Boyden, Instituto de Tecnologia de Massachusetts)

demonstrado por pesquisadores nos Estados Unidos que mostraram que o comportamento de ratos e camundongos podem ser influenciados de forma significativa por incidir luz azul nos neurônios em que o gene *ChR2* foi introduzido (Figura 4.4). Uma adição mais recente ao “kit de ferramentas de optogenética” disponível para investigadores inclui a halorrodopsina, uma proteína derivada de micróbios unicelulares que inibem os neurônios em resposta à luz amarela.

Entender como comportamentos surgem requer a compreensão de como os potenciais de ação são gerados e propagados pelo sistema nervoso. Veremos, a seguir, como o movimento de íons através de canais especializados na membrana do neurônio apresentam um sinal neural com propriedades interessantes.

O POTENCIAL DE AÇÃO, NA TEORIA

O potencial de ação é uma redistribuição de carga elétrica através da membrana. *A despolarização da célula durante o potencial de ação é causada pelo influxo de íons sódio através da membrana, e a repolarização é causada pelo efluxo de íons potássio.* Aplicaremos alguns dos conceitos introduzidos no Capítulo 3 para compreender como os íons são impelidos através da membrana e como esses movimentos iônicos afetam o potencial de membrana.

Correntes e Condutâncias da Membrana

Considere um neurônio idealizado, ilustrado na Figura 4.5. A membrana dessa célula tem três tipos de moléculas proteicas: bombas de sódio e potássio, canais de potássio e canais de sódio. As bombas trabalham continuamente para estabelecer e manter os gradientes de concentração. Como em todos os nossos exemplos anteriores, vamos supor que K^+ está concentrado vinte vezes dentro da célula e que Na^+ está concentrado dez vezes fora da célula. De acordo com a equação de Nernst, a $37^\circ C$, $E_K = -80 \text{ mV}$ e $E_{Na} = 62 \text{ mV}$. Usaremos este modelo para investigar os fatores que governam o movimento de íons através da membrana.

Iniciaremos supondo que tanto os canais de potássio quanto os de sódio estejam fechados e que o potencial de membrana, V_m , seja igual a 0 mV (Figura 4.5a). A seguir, abriremos somente os canais de potássio (Figura 4.5b). Como aprendemos no Capítulo 3, K^+ fluirá para fora da célula, a favor de seu gradiente de concentração, até que o interior se torne carregado negativamente, e $V_m = E_K$ (Figura 4.5c). Aqui, focamos no movimento de K^+ , que muda o potencial de membrana de 0 mV para -80 mV . Considere estes três aspectos:

1. O movimento de líquido de K^+ através da membrana é uma corrente elétrica. Podemos representar essa corrente usando o símbolo I_K .
2. O número de canais de potássio abertos é proporcional a uma condutância elétrica. Podemos representar essa condutância com o símbolo g_K .
3. A corrente de potássio I_K , fluirá pelo canal enquanto $V_m \neq E_K$. A força motriz do K^+ é definida como a diferença entre o potencial de membrana real e o potencial de equilíbrio, que pode ser escrito como $V_m - E_K$.

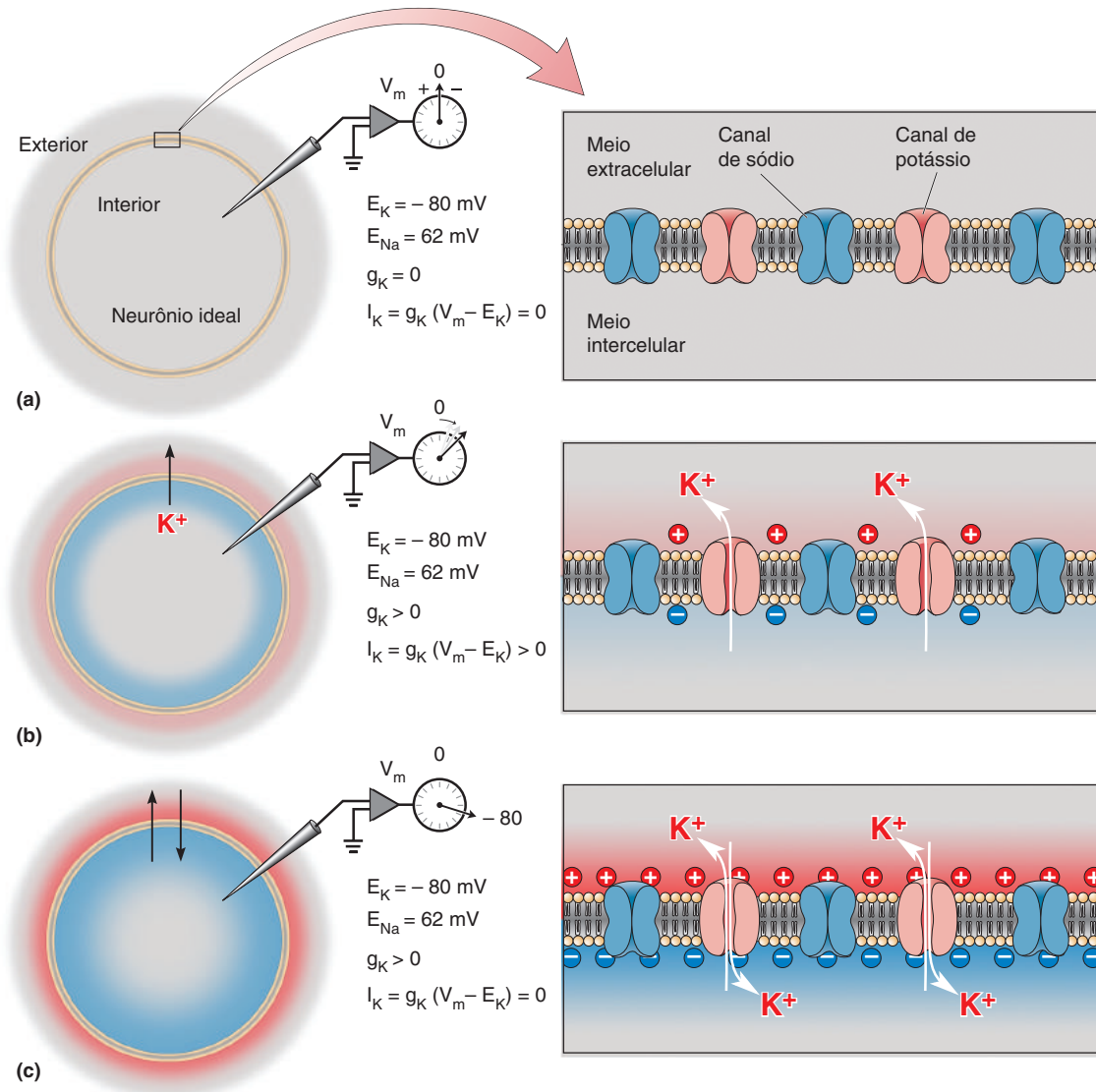
Existe uma relação simples entre a força impulsora iônica, a condutância iônica e a quantidade de corrente iônica que fluirá. Para K^+ , podemos escrever:

$$I_K = g_K (V_m - E_K).$$

De modo geral, escrevemos:

$$I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion}).$$

Se isso parece familiar é porque é simplesmente a expressão da Lei de Ohm $I = gV$, que aprendemos no Capítulo 3.



▲ FIGURA 4.5

Correntes e condutâncias de membrana.

Aqui, está representado um neurônio ideal com bombas de sódio e potássio (não mostradas), canais de potássio e canais de sódio. As bombas estabelecem os gradientes de concentração, de forma que o K^+ fica mais concentrado dentro da célula e o Na^+ mais concentrado fora da célula. **(a)** Inicialmente, imaginemos que todos os canais estejam fechados e o potencial de membrana seja igual a 0 mV. **(b)** Agora, abrimos os canais de potássio e K^+ sai da célula. Esse movimento de K^+ é a corrente elétrica, I_K , e o fluxo ocorre enquanto a condutância do canal ao K^+ , g_K , for maior que zero, e o potencial de membrana não for igual ao potencial de equilíbrio do potássio. **(c)** No equilíbrio, não existe corrente resultante de potássio porque, embora $g_K > 0$, o potencial de membrana em equilíbrio se iguala ao E_K . No equilíbrio, um número igual de íons K^+ entra e sai da célula.

Agora, vejamos novamente nosso exemplo. Inicialmente, começamos com $V_m = 0$ mV e sem permeabilidade iônica na membrana (ver Figura 4.5a). Existe uma grande força motriz para o K^+ porque $V_m - E_K$; na verdade, $(V_m - E_K) = 80$ mV. No entanto, como a membrana é impermeável ao K^+ , a condutância ao potássio, g_K , é zero. Consequentemente, $I_K = 0$. A corrente de potássio flui somente quando os canais de potássio na membrana se abrem e, portanto, $g_K > 0$. Dessa forma, os íons K^+ fluem para fora da célula – desde que o potencial de membrana seja diferente do potencial de equilíbrio do potássio (ver Figura 4.5b). Observe que o fluxo de corrente tende a levar V_m em direção ao E_K . Quando

$V_m = E_K$, a membrana está em equilíbrio para o K^+ e não ocorre fluxo de corrente de K^+ resultante. Nessa condição, apesar de existir uma alta condutância ao potássio, g_K , não há força motriz resultante para o K^+ (Figura 4.5c).

O Entra e Sai de um Potencial de Ação

Retomaremos o ponto de onde paramos na última seção. A membrana de nosso neurônio ideal é permeável somente ao K^+ , e $V_m = E_K = -80$ mV. O que acontece com o Na^+ concentrado fora da célula? Como o potencial de membrana é mais negativo em relação ao potencial de equilíbrio do sódio, existe uma grande força motriz para o Na^+ ($[V_m - E_{Na}] = [-80 \text{ mV} - 62 \text{ mV}] = -142 \text{ mV}$). No entanto, como a membrana é impermeável ao Na^+ , não pode existir corrente resultante de Na^+ . Agora, abriremos os canais de sódio e veremos o que acontece com o potencial de membrana.

No momento em que alteramos a permeabilidade iônica da membrana, g_{Na} aumenta, e, como discutimos anteriormente, existe uma grande força motriz de entrada para o Na^+ na célula. Assim, temos o necessário para gerar uma alta corrente de sódio, I_{Na} , através da membrana. O Na^+ atravessa a membrana pelos canais de sódio, levando o V_m em direção ao E_{Na} ; nesse caso, a corrente de sódio, I_{Na} , flui para dentro da célula. Assumindo que a permeabilidade da membrana é agora maior ao sódio do que ao potássio, este influxo de Na^+ despolariza o neurônio até V_m se aproximar de E_{Na} , 62 mV.

Observe que algo extraordinário aconteceu aqui. Simplesmente alterando a permeabilidade dominante da membrana de K^+ para o Na^+ , somos capazes de reverter o potencial de membrana rapidamente. Na teoria, então, a fase ascendente do potencial de ação poderia ser explicada se, em resposta à despolarização da membrana além do limiar, os canais de sódio da membrana se abrissem. Isso permitiria ao Na^+ entrar no neurônio, causando uma despolarização massiva até o potencial de membrana se aproximar do E_{Na} .

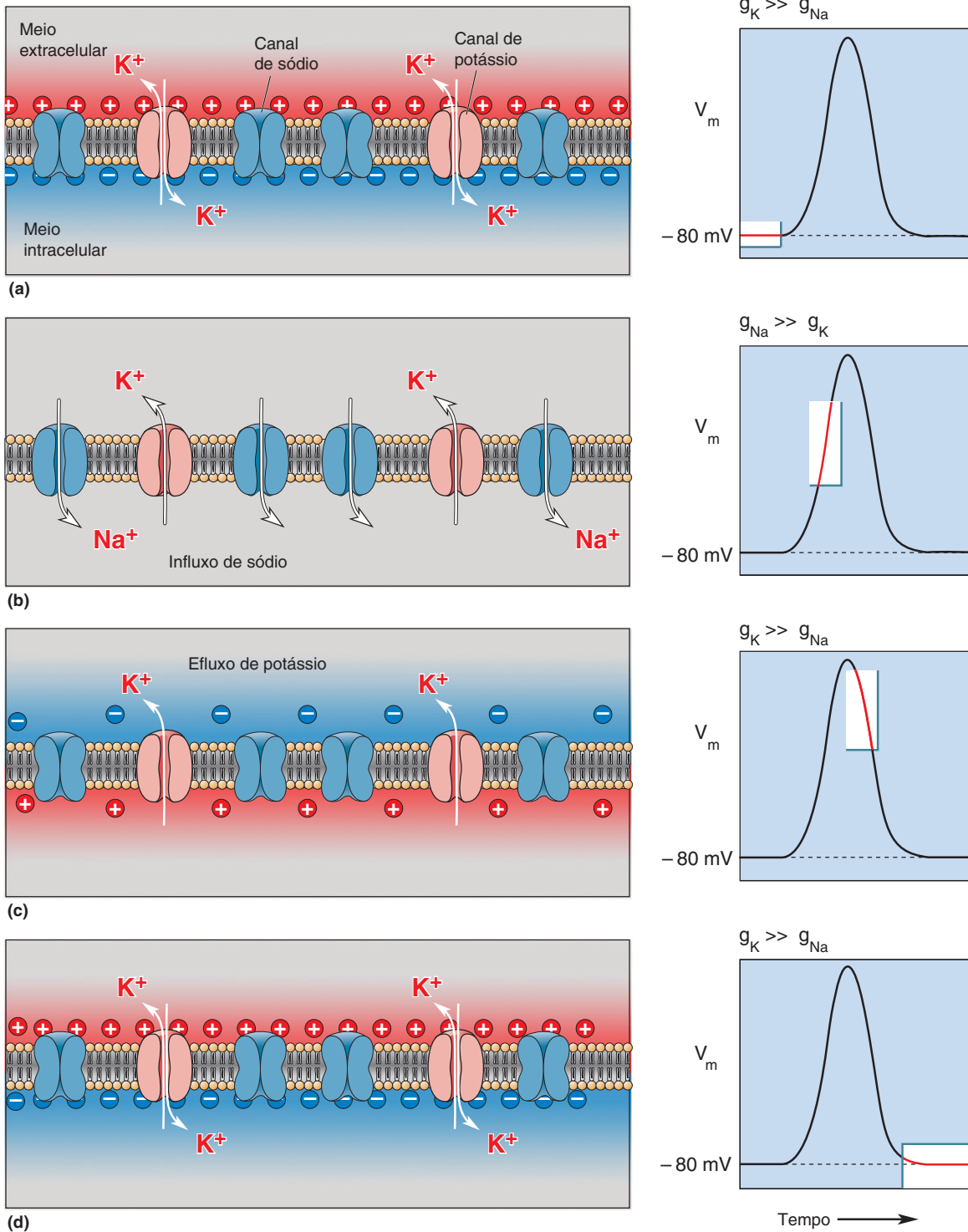
Como podemos explicar a fase descendente do potencial de ação? Simplesmente assumamos que os canais de sódio se fecham rapidamente, ao passo que os canais de potássio permanecem abertos, de forma que a membrana retorna a ser predominantemente permeável ao K^+ . Então, o K^+ fluirá para fora da célula até o potencial de membrana se igualar ao E_K .

Nosso modelo para os entra e sai e os altos e baixos do potencial de ação em um neurônio ideal é mostrado na Figura 4.6. A fase ascendente do potencial de ação é explicada por uma corrente de entrada de sódio, e a fase descendente é explicada por uma corrente de saída de potássio. O potencial de ação, portanto, pode ser explicado simplesmente pelo movimento de íons através de canais que são acionados por mudanças no potencial de membrana. Se você entender esse conceito, compreenderá bastante a respeito das bases iônicas do potencial de ação. O que nos resta agora é estudar o que realmente acontece em um neurônio real.

O POTENCIAL DE AÇÃO, NA PRÁTICA

Analisaremos rapidamente nossa teoria sobre o potencial de ação. Quando a membrana é despolarizada ao limiar, existe um aumento transitório na g_{Na} . O aumento na g_{Na} permite a entrada de Na^+ , que despolariza o neurônio. Esse aumento na g_{Na} tem de ser muito breve, pela curta duração do potencial de ação. Durante a restauração do potencial negativo da membrana ocorre um aumento transitório na g_K durante a fase descendente do potencial de ação, permitindo ao K^+ sair rapidamente do neurônio despolarizado.

Testar essa teoria é bastante simples em princípio. Tudo o que se tem de fazer é medir as condutâncias do sódio e do potássio na membrana durante o potencial de ação. Na prática, entretanto, essa medida se mostrou bastante



▲ FIGURA 4.6

Revertendo o potencial de membrana pela alteração da permeabilidade iônica relativa da membrana.

(a) A membrana de um neurônio idealizado, introduzida na Figura 4.4. Começamos assumindo que a membrana é permeável somente ao K^+ e que $V_m = E_K$. (b) Agora, estipulamos que os canais de sódio da membrana estão abertos e, portanto, $g_{Na} \gg g_K$. Existe uma grande força motriz sobre o Na^+ , então o Na^+ entra na célula, levando o V_m em direção ao E_{Na} . (c) Agora, fechamos os canais de sódio, então $g_K \gg g_{Na}$. Como o potencial de membrana está positivo, existe uma grande força motriz sobre o K^+ . O efluxo de K^+ leva o V_m de volta próximo ao E_K . (d) O potencial de repouso é restaurado quando $V_m = E_K$.

difícil em neurônios reais. Uma técnica-chave para isso é chamada de **fixação de voltagem** (do inglês, *voltage clamp*), inventada pelo fisiologista americano Kenneth C. Cole e utilizada em experimentos decisivos realizados pelos fisiologistas da Universidade de Cambridge, Alan Hodgkin e Andrew Huxley, por volta de 1950. A fixação de voltagem permitiu a Hodgkin e Huxley “fixar” o potencial de membrana de um axônio em qualquer valor que escolhessem. Eles podiam, então, calcular as mudanças que ocorriam na condutância da membrana em diferentes potenciais a partir das correntes que fluíam através dela. Em uma série de experimentos, Hodgkin e Huxley mostraram que a fase ascendente do potencial de ação era causada pelo aumento transitório na g_{Na} com um influxo de Na^+ , e que a fase descendente do potencial de ação estava associada com o aumento transitório na g_K e no efluxo de K^+ . Suas descobertas foram reconhecidas com o prêmio Nobel de 1963.

Para explicar as alterações transitórias na g_{Na} , Hodgkin e Huxley propuseram a existência de canais com portão na membrana axonal. A hipótese era de que esses portões eram “ativados” (abertos) por despolarização acima do limiar e “inativados” (fechados e bloqueados) quando a membrana adquiria um potencial positivo. Esses portões eram “inativados” (fechados, desbloqueados e com habilidade de reabrir) somente depois de o potencial de membrana ter atingido novamente valores negativos.

É um tributo a Hodgkin e Huxley que suas hipóteses sobre os portões de membrana se anteciparam mais de 20 anos à demonstração direta de canais proteicos dependentes de voltagem na membrana neuronal. Temos uma nova compreensão de canais de membrana dependentes de voltagem devido a dois grandes avanços científicos recentes. Primeiro, novas técnicas da biologia molecular permitiram aos neurocientistas determinar a estrutura detalhada dessas proteínas. Segundo, novas técnicas neurofisiológicas permitiram aos neurocientistas medir as correntes iônicas que passam através de um único canal isolado (“registro unitário”). Assim, seguiremos estudando o potencial de ação abordando esses canais iônicos de membrana.

O Canal de Sódio Dependente de Voltagem

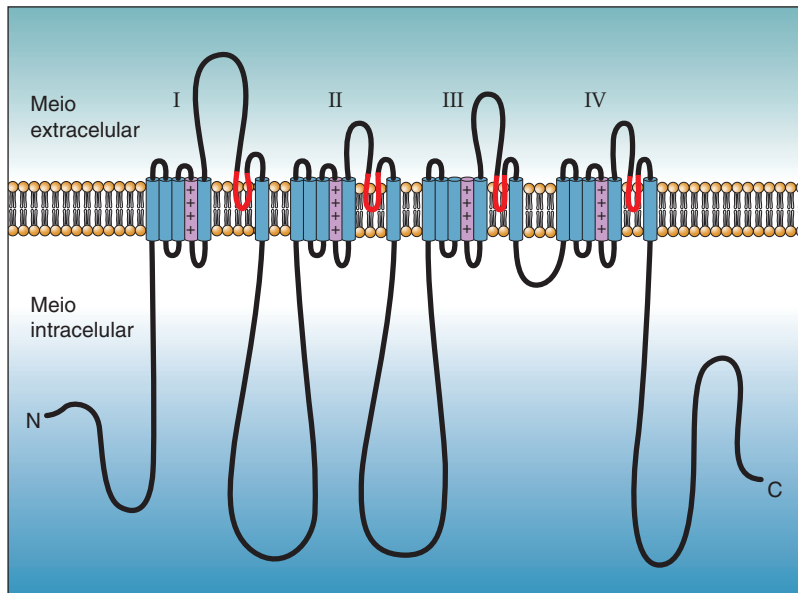
O **canal de sódio dependente de voltagem** tem um nome bastante adequado. A proteína forma um poro na membrana e é altamente seletiva ao Na^+ , e o poro abre e fecha de acordo com alterações na voltagem da membrana.

Estrutura do Canal de Sódio. O canal de sódio dependente de voltagem é criado a partir de um único e longo polipeptídeo. A molécula possui quatro domínios distintos, numerados de I a IV; cada domínio consiste em seis segmentos de α -hélice transmembrana, numerados de S1 a S6 (Figura 4.7). Os quatro domínios se unem para formar um poro entre eles. O poro fica fechado quando a membrana está em seu potencial de repouso negativo. Quando a membrana é despolarizada até o limiar, entretanto, a molécula sofre uma alteração conformacional para permitir a passagem de Na^+ através do poro (Figura 4.8).

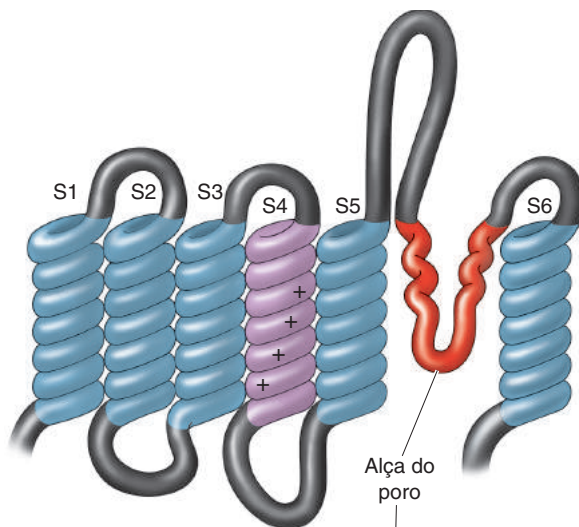
Assim como o canal de potássio, o canal de sódio apresenta, junto ao poro, alças que se organizam para formar um filtro seletivo. Esse filtro faz o canal de sódio doze vezes mais permeável ao Na^+ do que ao K^+ . Aparentemente, os íons de Na^+ são desprovidos de quase todas as suas moléculas de água associadas durante a sua passagem pelo canal. A água retida, que serve como uma espécie de “acompanhante”^{*} molecular para o íon, é necessária para que ele passe pelo filtro de seletividade. O complexo íon-água pode, então, ser utilizado para selecionar Na^+ e excluir K^+ (Figura 4.9).

O canal de sódio é ativado por uma alteração na voltagem através da membrana. Sabe-se, hoje, que o sensor de voltagem reside no segmento S4 da molécula.

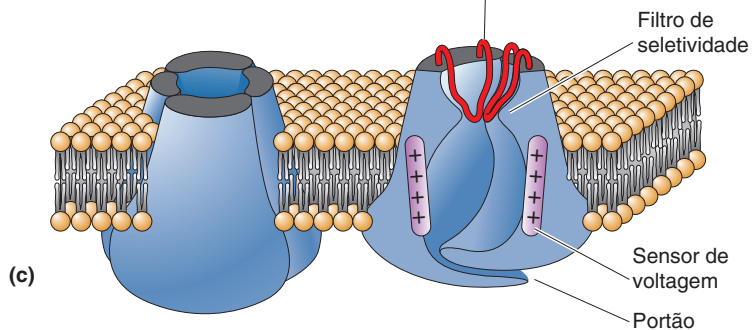
^{*}N. de T. Do inglês *chaperone*.



(a)



(b)



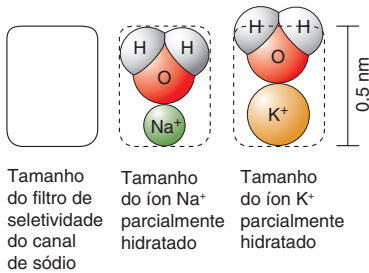
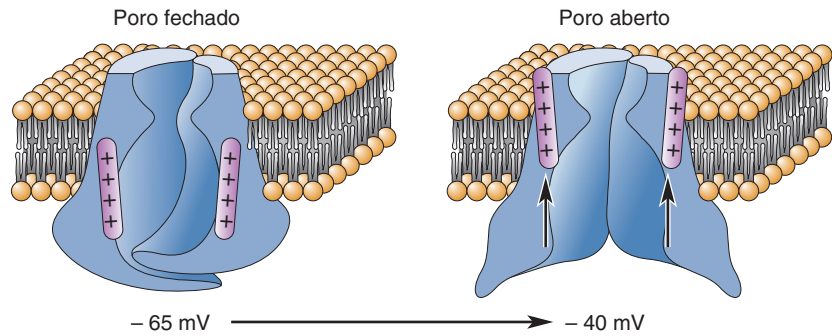
(c)

▲ FIGURA 4.7

Estrutura do canal de sódio dependente de voltagem. (a) Acredita-se que a cadeia polipeptídica do canal de sódio esteja colocada dessa maneira na membrana. A molécula consiste em quatro domínios, I a IV. Cada domínio consiste em 6 α -hélices (representadas em cilindros azul e púrpura), que atravessam a membrana. (b) Visão expandida de um domínio, mostrando o sensor de voltagem da α -hélice S4 e a alça do poro (em vermelho), que contribui para o filtro de seletividade. (c) Uma visão da molécula mostrando como os domínios podem se arranjar para formar um poro entre eles. (Fonte: adaptada de Armstrong e Hille, 1998, Fig. 1.)

► FIGURA 4.8

Um modelo hipotético para a mudança de configuração do canal de sódio pela despolarização da membrana.



▲ FIGURA 4.9

Dimensões do filtro de seletividade do canal de sódio. A água acompanha os íons à medida que estes passam através do canal. Na^+ hidratado cabe; K^+ hidratado não. (Fonte: adaptada de Hille, 1992, Figs. 5, 6.)

Nesse segmento, resíduos de aminoácidos carregados positivamente estão posicionados regularmente ao longo das voltas da α -hélice. Assim, o segmento inteiro pode ser forçado a mover-se quando se muda o potencial de membrana. A despolarização empurra o S4 do interior da membrana para fora, e essa mudança conformacional na molécula faz o portão se abrir.

Propriedades Funcionais do Canal de Sódio. Uma pesquisa realizada por volta de 1980, no Instituto Max Planck, em Goettingen, Alemanha, revelou as propriedades funcionais dos canais de sódio dependentes de voltagem. Um novo método, chamado de **fixação de membrana (patch-clamp)**, foi utilizado para estudar correntes iônicas que passam através de canais iônicos individuais (Quadro 4.3). O método de *patch-clamp* consiste em selar a ponta de um eletrodo a uma pequena “porção” da membrana da célula. Essa porção pode, então, ser retirada da membrana e a corrente iônica através dela pode ser medida quando o potencial de membrana for fixado a qualquer valor determinado pelo experimentador. Com sorte, aquela pequena porção de membrana conterá apenas um único canal, e o comportamento desse canal poderá ser estudado. O método de *patch-clamp* possibilitou a investigação de propriedades funcionais dos canais de sódio dependentes de voltagem.

A mudança de potencial de membrana em uma porção da membrana axonal de -80 a -65 mV provoca pouco efeito nos canais de sódio dependentes de voltagem. Eles permanecem fechados porque a despolarização da membrana ainda não atingiu o limiar. A mudança de potencial de membrana de -65 a -40 mV, entretanto, causa a rápida abertura desses canais. Como mostrado na Figura 4.10, os canais de sódio dependentes de voltagem apresentam um padrão de comportamento característico:

1. Eles abrem com pouco atraso (ativação rápida).
2. Eles permanecem abertos por cerca de 1 ms e, então, fecham-se (são inativados).
3. Eles não podem ser abertos novamente mediante despolarização até que o potencial de membrana retorne para um valor negativo próximo ao limiar.

Um modelo hipotético de como alterações conformacionais no canal de sódio dependente de voltagem possam explicar essas propriedades está ilustrado na Figura 4.10c.

Um único canal não determina um potencial de ação. A membrana do axônio pode conter milhares de canais de sódio dependentes de voltagem por micrômetro quadrado (μm^2), e a ação orquestrada de todos esses canais é necessária para gerar o que medimos como potencial de ação. Apesar disso, é interessante observar que inúmeras propriedades do potencial de ação podem ser explicadas pelas propriedades do canal de sódio dependente de voltagem. Por exemplo, o fato de que canais unitários não abrem até que um nível crítico de despolarização da membrana seja atingido explica o limiar do potencial de ação. A abertura rápida dos canais em resposta à despolarização explica por que a fase ascendente do potencial de ação ocorre tão rapidamente. E o curto período durante



QUADRO 4.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

O Método de Fixação de Membrana (*Patch-Clamp*)

A própria existência dos canais dependentes de voltagem na membrana neuronal era uma mera conjectura até que métodos foram desenvolvidos para se estudar os canais proteicos individualmente. Um novo e revolucionário método, o método de fixação de membrana (*patch-clamp*), foi desenvolvido pelos neurocientistas alemães Bert Sakmann e Erwin Neher na metade da década de 1970. Em reconhecimento por sua contribuição, Sakmann e Neher receberam o Prêmio Nobel, em 1991.

Esse método permite que se registrem correntes iônicas atravessando por um único canal (Figura A). O primeiro passo é descer o eletrodo de registro (micropipeta de vidro com ponta polida por calor com 1–5 μm de diâmetro), até alcançar a membrana dos neurônios (parte a), e, então, aplicar uma sucção na ponta do eletrodo (parte b). A borda entre as paredes do eletrodo e a porção de membrana adjacente ficam seladas. Essa selagem de magnitude “gigaohm” (assim denominada devido à sua alta resistência: $> 10^9 \Omega$) permite aos íons no eletrodo seguirem somente um caminho, através dos canais que estão na porção da membrana em contato com o eletrodo. Se o eletrodo é retirado da célula, aquela porção de

membrana adjacente pode ser arrancada (parte c), e correntes iônicas podem ser medidas quando voltagens constantes são aplicadas através da membrana (parte d).

Com um pouco de sorte, podemos registrar correntes fluindo através de um único canal. Se a porção da membrana contém canal de sódio dependente de voltagem, por exemplo, a alteração do potencial de membrana de -65 a -40 mV causará a abertura do canal e, conseqüentemente, fluxo de corrente (I) (parte e). A amplitude da corrente medida em uma voltagem constante na membrana reflete a condutância do canal, e a duração da corrente reflete o tempo em que o canal está aberto.

Registros utilizando fixação de membrana revelam que a maior parte dos canais oscila entre dois estados de condutância, que podem ser interpretados como abertos ou fechados. O tempo em que eles permanecem abertos pode variar, mas o valor de condutância de um único canal permanece o mesmo, e diz-se, então, que ele é unitário. Os íons podem passar através de um único canal a uma taxa surpreendente – bem acima de um milhão por segundo.

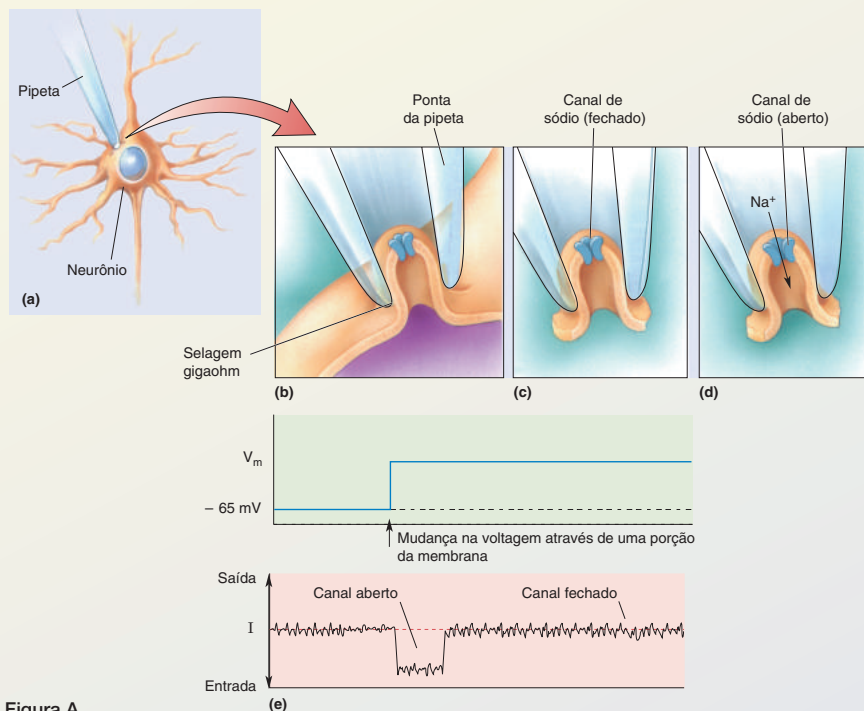


Figura A

o qual os canais permanecem abertos antes de serem inativados (cerca de 1 ms) explica, em parte, por que o potencial de ação é tão breve. Além disso, a inativação dos canais é responsável pelo período refratário absoluto: outro potencial de ação não pode ser gerado até que os canais sejam ativados.

Existem diversos genes para os canais de sódio no genoma humano. Diferenças na expressão desses genes entre os neurônios podem levar a sutis, porém importantes, variações nas propriedades do potencial de ação.

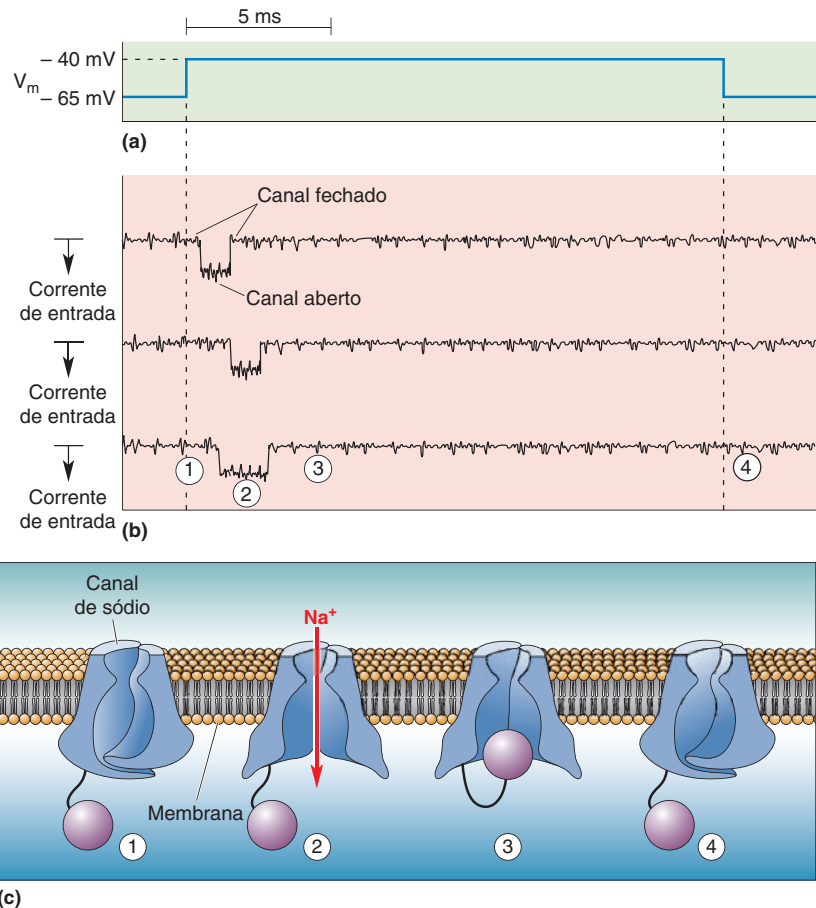
► FIGURA 4.10

A abertura e o fechamento dos canais de sódio com a despolarização da membrana. (a) Esse traçado mostra o potencial elétrico através de uma porção da membrana. Quando o potencial de membrana altera de -65 para -40 mV, os canais de sódio dependentes de voltagem abrem rapidamente.

(b) Esses traçados mostram como três canais diferentes respondem à alteração de voltagem. Cada linha é o registro da corrente elétrica que flui através de um único canal. ① A -65 mV, os canais estão fechados, então não há fluxo de corrente. ② Quando a membrana é despolarizada a -40 mV, os canais abrem brevemente e a corrente entra através deles, representado pela deflexão para baixo nos traçados das correntes. Embora haja variabilidade entre os canais, todos abrem com um pequeno atraso e permanecem abertos por pelo menos 1 ms. Observe que, depois de abertos, eles fecham e permanecem fechados enquanto o potencial de membrana V_m é mantido em um estado despolarizado.

③ O fechamento do canal de sódio pela despolarização estável e continuada é chamado de inativação. ④ Para reengatilhar os canais, a membrana tem de voltar ao potencial de repouso de -65 mV. (c) Um modelo por meio do qual mudanças na conformação da proteína do canal de sódio poderiam explicar suas propriedades funcionais. ① O canal fechado ② abre-se com a despolarização da membrana. ③ A inativação ocorre quando uma porção globular da proteína gira para cima e oclui o poro.

④ O reengatilhamento ocorre quando a porção globular se afasta, e o poro se fecha pelo movimento dos domínios transmembrana.



Recentemente, mostrou-se que mutações em um único aminoácido da região extracelular de um canal de sódio causava um distúrbio geneticamente transmissível comum em crianças, a *epilepsia generalizada com crises febris*. Crises epilépticas resultam de uma atividade elétrica súbita e altamente sincronizada de neurônios no encéfalo. (A epilepsia será discutida em detalhes no Capítulo 19.) As crises nesse caso ocorrem em resposta à febre (do latim, *febrile*). Em geral, elas ocorrem no início da infância, entre 3 meses e 5 anos de idade. Embora não se saiba precisamente como a temperatura desencadeia as crises no encéfalo, um dos efeitos das mutações é o atraso na inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem, prolongando o potencial de ação. Epilepsia generalizada com crises febris é uma **canalopatia**, uma doença genética humana causada por alterações na estrutura e função dos canais iônicos.

Os Efeitos de Toxinas sobre os Canais de Sódio. Pesquisadores da Universidade Duke descobriram, em 1960, que a toxina isolada de ovários do baiacu (Figura 4.11) poderia seletivamente bloquear os canais de sódio. A **tetrodotoxina** (TTX) obstrui o poro de canal permeável ao Na^+ ligando-se fortemente a um sítio específico no lado externo do canal. A TTX bloqueia todos os potenciais de ação que são dependentes de sódio e, em geral, é fatal quando ingerida. Apesar disso, o baiacu é considerado uma iguaria no Japão. *Sushi chefs* licenciados pelo governo treinam por anos a preparar o *sushi* de baiacu, de forma que quando ingerido provoca somente um adormecimento ao redor da boca. Isso que é se aventurar comendo!

A TTX é uma entre as várias toxinas naturais que interferem com a função do canal de sódio dependente de voltagem. Outra toxina bloqueadora de canais



◀ FIGURA 4.11

O baiacu, fonte de TTX. (Fonte: cortesia do Dr. Toshio Narahashi, Universidade Duke.)

é a *saxitoxina*, produzida pelo dinoflagelado do gênero *Gonyaulax*. A saxitoxina é encontrada mais concentrada em mariscos, mexilhões e outros moluscos que se alimentam desses protozoários marinhos. Ocasionalmente, os dinoflagelados reproduzem-se, causando o que é conhecido como “maré vermelha”. A ingestão de moluscos nesses períodos pode ser fatal, devido à alta concentração da toxina.

Além das toxinas que bloqueiam canais de sódio, certos compostos interferem no funcionamento do sistema nervoso, pois causam a abertura dos canais de maneira inapropriada. Nessa categoria, existe também a *batracotoxina*, isolada da pele da rã de espécie colombiana. A batracotoxina faz os canais se abrirem em potenciais mais negativos e permanecerem abertos por um período muito mais longo do que o normal, de forma a prejudicar a codificação da informação pelos potenciais de ação. Toxinas produzidas por lírio (*veratridina*) e ranúnculus (*aconitina*) têm mecanismo de ação similar. A inativação do canal de sódio é também perturbada por toxinas de escorpiões e anêmonas marinhas.

O que podemos aprender dessas toxinas? Primeiro, as diferentes toxinas perturbam a função do canal ao se ligarem a diferentes sítios na proteína. Informações acerca da ligação de toxinas e suas consequências têm ajudado os pesquisadores a deduzirem a estrutura tridimensional do canal de sódio. Segundo, as toxinas podem ser utilizadas como ferramentas experimentais para estudar as consequências do bloqueio dos potenciais de ação. Por exemplo, como veremos em capítulos subsequentes, TTX é comumente utilizada em experimentos que necessitam de bloqueio de impulso no nervo ou no músculo. A terceira e mais importante lição obtida do estudo das toxinas? Tenha cuidado com aquilo que você coloca em sua boca!

Os Canais de Potássio Dependentes de Voltagem

Os experimentos de Hodgkin e Huxley indicaram que a fase descendente do potencial de ação poderia ser explicada somente em parte pela inativação da g_{Na} . Eles também descobriram um aumento transitório na g_K , que acelerava a restauração do potencial de membrana negativo após o pico. Eles postularam a existência de portões de potássio na membrana que, assim como os portões de sódio, abrem em resposta à despolarização da membrana. Contudo, diferentemente dos portões de sódio, os portões de potássio não se abrem imediatamente após a despolarização: é necessário cerca de 1 ms para que eles se abram.

Devido a esse retardo e ao fato de a condutância de potássio servir para retificar, ou restabelecer o potencial de membrana, essa condutância foi chamada de retificadora com retardo *.

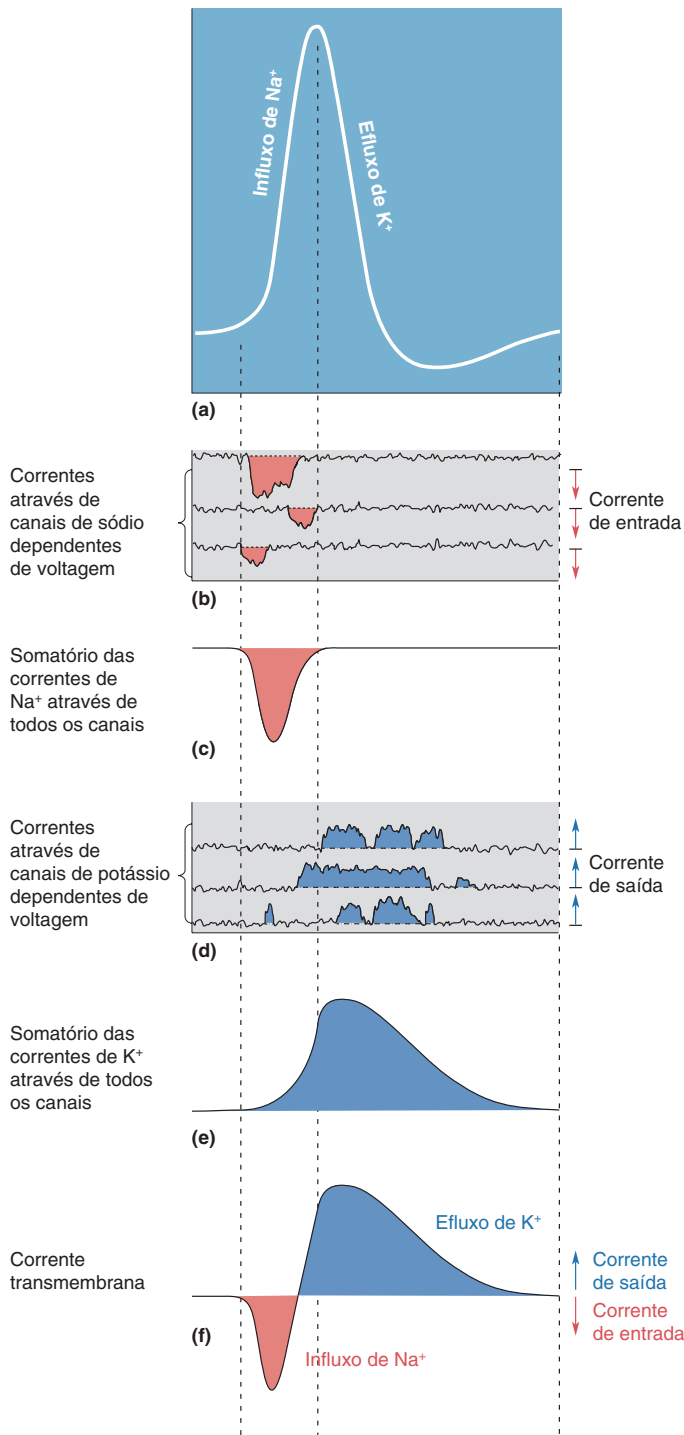
Hoje, sabemos que há muitos tipos de **canais de potássio dependentes de voltagem**. Muitos deles se abrem quando a membrana é despolarizada, agindo para diminuir qualquer despolarização extra ao proporcionarem a saída de K^+ do interior da célula através da membrana. Os canais de potássio dependentes de voltagem conhecidos têm uma estrutura similar. As proteínas desses canais consistem em quatro subunidades polipeptídicas separadas que se reúnem, formando um poro. De forma semelhante aos canais de sódio, essas proteínas são sensíveis às mudanças no campo elétrico presente na membrana. Quando a membrana é despolarizada, as subunidades parecem mudar de conformação, permitindo que o K^+ passe através do poro.

Montando o Quebra-Cabeça

Chegamos ao ponto em que podemos usar o que aprendemos sobre íons e canais para explicar as propriedades-chave dos potenciais de ação (Figura 4.12).

- *Limiar*. É o potencial de membrana no qual um número suficiente de canais de sódio dependentes de voltagem se abre, de forma que a permeabilidade iônica relativa da membrana favoreça o sódio sobre o potássio.
- *Fase ascendente*. Quando o meio interno da membrana tem um potencial elétrico negativo, existe uma grande força motriz para o Na^+ . Dessa forma, o Na^+ se difunde rapidamente para dentro da célula através dos canais de sódio dependentes de voltagem abertos, causando uma rápida despolarização da membrana.
- *Ultrapassagem*. Uma vez que a permeabilidade relativa da membrana favorece significativamente o sódio, o potencial de membrana atinge um valor próximo do E_{Na} , que é maior do que 0 mV.
- *Fase descendente*. O comportamento de dois tipos de canais colabora para a fase descendente de repolarização. Primeiro, os canais de sódio dependentes de voltagem são inativados. Segundo, os canais de potássio dependentes de voltagem finalmente terminam de se abrir (o mecanismo para isso é disparado 1 ms antes pela despolarização da membrana). Existe uma grande força motriz para o K^+ quando a membrana é fortemente despolarizada. Assim, o K^+ se difunde rapidamente para fora da célula através dos canais de potássio dependentes de voltagem abertos, fazendo o potencial de membrana se tornar negativo novamente.
- *Hiperpolarização pós-potencial*. Os canais de potássio dependentes de voltagem que estão abertos aumentam ainda mais a permeabilidade ao potássio em relação ao que era quando a membrana estava em repouso. Uma vez que há pouca permeabilidade ao sódio, o potencial de membrana muda em direção ao E_K , causando uma hiperpolarização em relação ao potencial de repouso da membrana até que os canais de potássio dependentes de voltagem completem seu fechamento.
- *Período refratário absoluto*. Os canais de sódio são inativados quando a membrana se torna fortemente despolarizada. Esses canais não podem se abrir novamente, e outro potencial de ação não pode ser gerado até que o potencial de membrana esteja suficientemente negativo para fechar os canais e torna-los aptos a serem ativados novamente.
- *Período refratário relativo*. A membrana permanece hiperpolarizada até que os canais de potássio dependentes de voltagem fechem. Dessa forma, mais corrente despolarizante é necessária para levar o potencial de membrana ao limiar.

*N. de T. Do inglês, *delayed rectifier*.



◀ **FIGURA 4.12**

A base molecular do potencial de ação. (a) Mudança do potencial de membrana durante o tempo em que ocorre um potencial de ação. A fase ascendente do potencial de ação é causada pelo influxo de Na^+ através de centenas de canais de sódio dependentes de voltagem. A fase descendente é causada pela inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem e o efluxo de K^+ através de canais de potássio dependentes de voltagem. (b) As correntes de entrada através de três representativos canais de sódio dependentes de voltagem. Cada canal se abre com pequeno retardo quando a membrana está despolarizada até o limiar. Os canais permanecem abertos por não mais do que 1 ms e, então, são inativados. (c) O somatório das correntes de Na^+ fluindo através de todos os canais de sódio. (d) As correntes de saída através de três representativos canais de potássio dependentes de voltagem. Os canais de potássio dependentes de voltagem se abrem cerca de 1 ms após a membrana estar despolarizada até o limiar e permanecem abertos enquanto a membrana estiver despolarizada. A alta permeabilidade ao potássio faz a membrana se hiperpolarizar por algum tempo. Quando os canais de potássio dependentes de voltagem se fecham, o potencial de membrana volta ao valor de repouso, de aproximadamente -65 mV . (e) O somatório das correntes de K^+ fluindo através de todos os canais de potássio. (f) A corrente transmembrana durante o potencial de ação (soma das partes c e e).

Vimos que os canais e o movimento de íons através deles podem explicar as propriedades do potencial de ação. No entanto, é importante lembrar que a bomba de sódio e potássio também está trabalhando em silêncio no pano de fundo deste cenário. Imagine que a entrada de Na^+ durante cada potencial de ação seja como uma onda caindo sobre a proa de um barco que navega em mares tempestuosos. Assim como a ação contínua da bomba que desalaga a embarcação, a bomba de sódio e potássio trabalha o tempo todo para transportar o Na^+

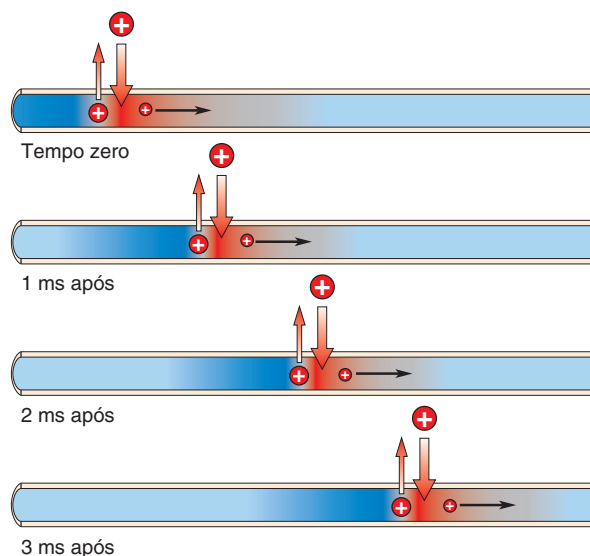
através da membrana de volta ao exterior da célula. A bomba mantém os gradientes de concentração iônica que impulsionam o Na^+ e o K^+ através de seus respectivos canais durante o potencial de ação.

A CONDUÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Para transferir informação de um ponto a outro no sistema nervoso, é necessário que o potencial de ação, uma vez gerado, seja conduzido ao longo do axônio. Esse processo é como a queima de um pavio. Imagine que você esteja segurando um rojão com um fósforo aceso no final do pavio. O pavio pega fogo quando se torna suficientemente quente (ultrapassa algum limiar). A chama aquece o segmento de pavio que se segue até que ele pegue fogo e, dessa forma, a chama faz seu caminho ao longo do pavio. Observe que o pavio que é aceso em uma extremidade apenas queima em um sentido: a chama não pode retornar por onde veio porque o material inflamável logo atrás já foi queimado.

A propagação de um potencial de ação ao longo do axônio é semelhante à propagação da chama ao longo do pavio. Quando uma porção da membrana axonal é despolarizada suficientemente para atingir o limiar, os canais de sódio dependentes de voltagem se abrem e o potencial de ação é iniciado. O influxo de carga positiva se difunde dentro do axônio e despolariza os segmentos adjacentes da membrana, e quando atinge o limiar, os canais de sódio dependentes de voltagem se abrem nessa porção da membrana. (Figura 4.13). Dessa forma, o potencial de ação faz seu caminho ao longo do axônio até alcançar o terminal axonal, assim iniciando a transmissão sináptica (discutida no Capítulo 5).

Um potencial de ação iniciado em uma extremidade de um axônio apenas se propaga em um sentido; ele não volta pelo caminho já percorrido. Isso ocorre porque a membrana por onde passou está refratária como resultado da inativação dos canais de sódio recém-utilizados. Em geral, os potenciais de ação se conduzem em apenas uma direção, do cone do axônio, próximo ao corpo celular, para o axônio terminal; chamada de condução *ortodrômica*. Entretanto, semelhante ao fusil, o potencial de ação pode gerar uma despolarização vizinha e, portanto, propagar para qualquer direção. A retropropagação, provocada experimentalmente, é chamada de condução *antidrômica*. Observe que, uma vez que a membrana axonal é excitável (capaz de gerar potenciais de ação) ao longo de toda a sua extensão, o potencial se propaga sem decaimento. O pavio funciona do mesmo modo



► **FIGURA 4.13**
Condução do potencial de ação.
A entrada de cargas positivas durante o potencial de ação causa a despolarização da membrana até o limiar logo a sua frente.

porque é inflamável ao longo de toda a sua extensão. Contudo, diferentemente do pavio, o axônio pode regenerar sua capacidade de disparo.

As velocidades de condução do potencial de ação variam, mas 10 m/s é uma taxa típica. Lembre-se, o potencial de ação dura em torno de 2 ms, desde o início até o fim. A partir disso, podemos calcular o comprimento da membrana que está envolvida no potencial de ação a qualquer instante:

$$10 \text{ m/s} \times 2 \times 10^{-3} \text{ s} = 2 \times 10^{-2} \text{ m}.$$

Assim, um potencial de ação andando a 10 m/s ocorre sobre uma extensão de 2 cm de axônio.

Fatores que Influenciam a Velocidade de Condução

Lembre-se que a corrente de entrada de Na^+ durante o potencial de ação despolariza a porção de membrana adjacente. Quando essa porção de membrana atinge o limiar, os canais de sódio dependentes de voltagem irão se abrir, e, assim, o potencial de ação “queimará” ao longo da membrana. A velocidade na qual o potencial de ação se propaga ao longo do axônio depende de quão longe a despolarização se projeta à frente do potencial de ação, o que, por sua vez, depende de certas características físicas do axônio.

Imagine que o influxo de cargas positivas para o interior do axônio seja como abrir a água em uma mangueira de jardim furada. Existem duas vias pelas quais a água pode seguir: direto pelo interior da mangueira ou através dos furos dela. Quanta água vai por cada caminho depende de sua resistência relativa; a maior parte da água percorrerá o caminho de menor resistência. Se a mangueira for estreita e os furos forem numerosos e grandes, a maior parte da água fluirá através desses furos. Se a mangueira for larga e os furos em pequeno número e pequenos, a maior parte da água fluirá pela interior da mangueira. Os mesmos princípios se aplicam à propagação da corrente positiva ao longo do axônio à frente do potencial de ação.

Existem duas vias pelas quais a carga positiva pode se difundir: pelo interior do axônio ou através dos canais da membrana axonal. Se o axônio for estreito e houver muitos poros abertos na membrana, a maior parte da corrente fluirá através da membrana. Se o axônio for largo e houver poucos poros abertos na membrana, a maior parte da corrente fluirá pelo interior do axônio. Quanto mais longe a corrente se propagar ao longo do axônio, mais longe o potencial de ação despolarizará a sua frente e mais rápido ele se propagará. Como regra, portanto, a velocidade de condução do potencial de ação aumenta com o diâmetro axonal.

Como consequência dessa relação entre diâmetro axonal e velocidade de condução, vias neurais importantes para a sobrevivência desenvolveram axônios anormalmente largos durante o processo evolutivo. Um exemplo é o axônio gigante da lula, que é uma parte de uma via que medeia um reflexo de fuga em resposta a uma forte estimulação sensorial. O axônio gigante da lula pode chegar a ter 1 mm de diâmetro, tão grande que originariamente se pensou que fosse parte do sistema circulatório do animal. As Neurociências têm um débito para com o zoólogo britânico J. Z. Young, que, em 1939, chamou a atenção para o axônio gigante da lula como uma promissora preparação experimental para o estudo biofísico da membrana neuronal. Hodgkin e Huxley usaram essa preparação para elucidar as bases iônicas do potencial de ação, e o axônio gigante continua a ser utilizado até hoje em uma grande variedade de estudos neurobiológicos.

O tamanho axonal e o número de canais dependentes de voltagem na membrana também afetam a excitabilidade neuronal. Axônios menores necessitam de uma maior despolarização para alcançar o limiar do potencial de ação e são mais sensíveis ao bloqueio por anestésicos locais (Quadro 4.4).



QUADRO 4.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Anestesia Local

Embara você tenha tentado ser forte, já não aguenta mais. Por fim, você se rende à dor de dente e procura seu dentista. Felizmente, a pior parte de se ter de fazer uma restauração é a picada na gengiva causada pela agulha. Após a injeção, sua boca fica dormente e você sonha enquanto o dentista perfura e repara os seus dentes. O que foi injetado e como é que isso funciona?

Anestésicos locais são fármacos que bloqueiam temporariamente os potenciais de ação nos axônios. Eles são ditos “locais” porque são injetados diretamente no tecido onde a anestesia – a ausência de sensação – é desejada. Axônios pequenos, disparando vários potenciais de ação, são mais sensíveis ao bloqueio da condução por anestésicos locais.

O primeiro anestésico local introduzido na prática médica foi a cocaína. Esse composto foi originalmente isolado das folhas da coca, em 1860, pelo médico alemão Albert Niemann. Conforme o costume dos farmacologistas de seu tempo, Niemann testou o novo composto e descobriu que causava dormência em sua língua. Logo foi descoberto que a cocaína também possui propriedades tóxicas e aditivas. (O efeito comportamental da cocaína foi estudado por outro médico bem conhecido da época, Sigmund Freud. A cocaína altera o humor por um mecanismo diferente daquele responsável por sua ação de anestésico local, como veremos no Capítulo 15.)

A procura por um anestésico sintético adequado para substituir a cocaína levou ao desenvolvimento da lidocaína, que é atualmente o anestésico local mais utilizado. A lidocaína pode ser dissolvida em gel e ser passada na membrana mucosa da boca (e em outros locais) para anestesiá-las terminações nervosas (chamada de *anestesia tópica*); pode ser injetada diretamente no tecido (*anestesia por infiltração*) ou no nervo (*bloqueio do nervo*); pode também ser infundida no líquido cefalorraquidiano que banha a medula espinhal (*anestesia espinhal*), onde pode anestesiá-las uma extensa parte do corpo.

A lidocaína e outros anestésicos locais previnem a geração de potenciais de ação ao se ligarem a canais de sódio dependentes de voltagem. O sítio de ligação para a lidocaína foi identificado como o segmento de α -hélice S6 do domínio IV da proteína (Figura A). A lidocaína não tem acesso a esse sítio pelo lado de fora. O anestésico deve, primeiramente, cruzar a membrana axonal e, então, passar através do portão aberto do canal para encontrar seu sítio de ligação no interior do poro. Isso explica por que nervos ativos são bloqueados mais rapidamente (os portões do canal de sódio são abertos mais rápido). A lidocaína ligada interfere com o fluxo de Na^+ que normalmente resulta da despolarização.

Axônios menores são afetados por anestésicos locais mais rapidamente do que axônios maiores, uma vez que seus potenciais de ação têm menor margem de segurança; um número maior de canais de sódio dependentes de voltagem deve funcionar para assegurar que o potencial de ação não falhe à medida que percorre o axônio. Essa maior sensibilidade dos axônios pequenos aos anestésicos locais é uma vantagem na prática clínica. Como veremos no Capítulo 12, são as fibras pequenas que transmitem informação relativa a estímulos dolorosos, como uma dor de dente.

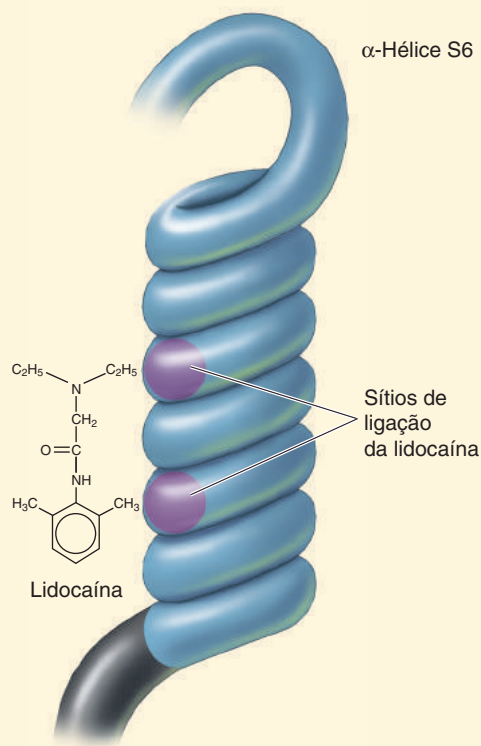
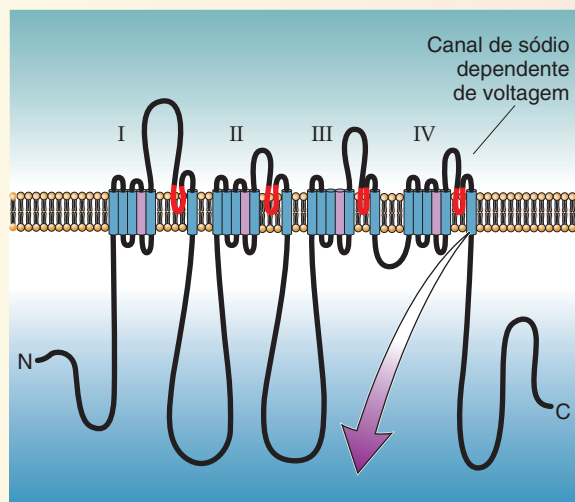


Figura A
Mecanismo de ação da lidocaína. (Fonte: adaptada de Hardman, et al., 1996, Fig. 15-3.)

Mielina e Condução Saltatória

O que há de bom acerca dos axônios “gordos” é que eles conduzem o potencial de ação mais depressa; o ruim é que eles ocupam muito espaço. Se todos os axônios em seu encéfalo tivessem o diâmetro do axônio gigante da lula, sua cabeça seria grande demais para passar pela porta de um celeiro. Felizmente, vertebrados apresentaram outra solução para aumentar a velocidade de condução: envolver o axônio com um isolante chamado de *mielina* (ver Capítulo 2). A bainha de mielina consiste em muitas voltas de membrana fornecidas por células gliais, as células de Schwann no sistema nervoso periférico (fora do encéfalo e da medula espinhal) e os oligodendrócitos no sistema nervoso central. Assim como envolver a mangueira perfurada do jardim com uma fita de vedação facilita o fluxo de água pelo seu interior, a mielina facilita o fluxo de corrente pelo interior do axônio, aumentando, assim, a velocidade de condução do potencial de ação (Quadro 4.5).

A bainha de mielina não se estende continuamente ao longo de todo o axônio. Existem quebras no isolamento, onde os íons podem atravessar a membrana para gerar potenciais de ação. Lembre-se do que foi visto no Capítulo 2, que essas quebras de mielina são os nódulos de Ranvier (Figura 4.14). Canais de sódio dependentes de voltagem estão concentrados na membrana desses nódulos. A distância entre nódulos é, em geral, de 0,2 a 2 mm, dependendo do tamanho do axônio (axônios largos têm maiores distâncias internodais).

Imagine que o potencial de ação viajando através da membrana axonal seja como você caminhando pela calçada. A condução do potencial de ação sem a mielina seria como caminhar ao longo do caminho em passos muito pequenos, utilizando cada polegada da calçada para colocar os pés. Em contrapartida, a condução com mielina seria como ir andando a passos largos ao longo



QUADRO 4.5 DE ESPECIAL INTERESSE

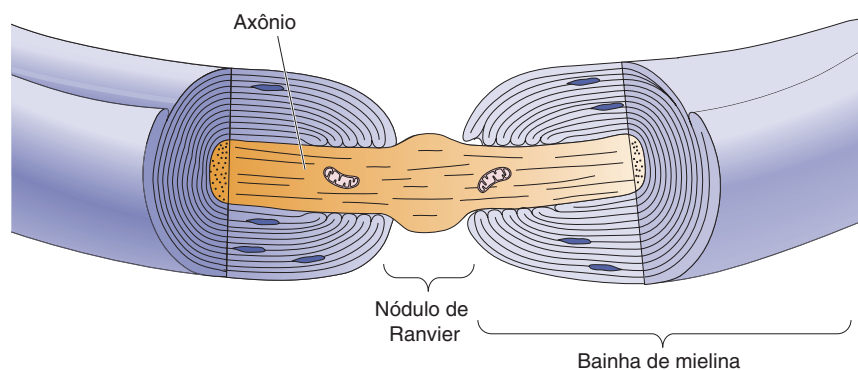
Esclerose Múltipla, uma Doença Desmielinizante

A importância crítica da mielina para a transferência normal de informação no sistema nervoso humano é revelada pela doença neurológica conhecida como *esclerose múltipla* (EM). Vítimas da EM queixam-se com frequência de fraqueza, falta de coordenação e dificuldades de visão ou de fala. A doença é caprichosa, marcada normalmente por melhoras e pioras ocasionais que ocorrem no decurso de muitos anos. Embora a causa exata da EM ainda não seja bem conhecida, a causa dos distúrbios sensoriais e motores está bastante clara. A EM ataca as bainhas de mielina dos feixes de axônios do encéfalo, da medula espinhal e dos nervos ópticos. A palavra *esclerose* é derivada do grego para definir “endurecimento”, que descreve as lesões que se desenvolvem ao redor de feixes de axônios, e a esclerose é *múltipla* porque a doença atinge muitos sítios no sistema nervoso ao mesmo tempo.

Lesões no encéfalo podem ser visualizadas de forma não invasiva por meio da utilização de novos métodos, como a ressonância magnética (RM). Os neurologistas, entretanto, foram por vários anos capazes de diagnosticar EM utilizando o fato de que a mielina é importante para o sistema nervoso por aumentar a velocidade de condução axonal. Um teste

simples envolve estimular o olho com uma figura com padrão quadriculado e medir o tempo até que a resposta elétrica seja registrada com um eletrodo no escalpo na região do encéfalo responsável pela visão, o córtex occipital, alvo para os estímulos conduzidos pelo nervo óptico. Pessoas com EM caracteristicamente têm um retardo na velocidade de condução do nervo óptico.

Outra doença desmielinizante, chamada de *síndrome de Guillain-Barré*, possui acometimento da mielina dos nervos periféricos que inervam os músculos e a pele. Essa doença pode se seguir a doenças infecciosas ou inoculações leves e parece resultar de uma resposta imune anômala contra a própria mielina. Os sintomas derivam diretamente do retardo e/ou da falha na condução do potencial de ação nos axônios que inervam os músculos. Esse déficit de condução pode ser demonstrado clinicamente pelo estímulo elétrico de nervos periféricos através da pele, medindo-se, então, o tempo decorrido para evocar uma resposta (p. ex., um movimento brusco em um músculo). Tanto a EM quanto a síndrome de Guillain-Barré são caracterizadas por um profundo retardo no tempo de resposta, uma vez que a condução saltatória está prejudicada.



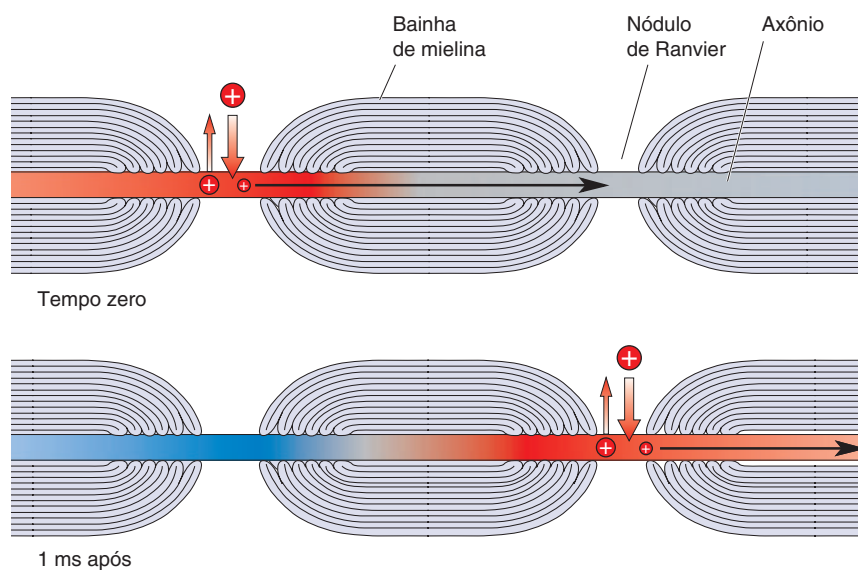
▲ FIGURA 4.14

A bainha de mielina e o nódulo de Ranvier. O isolamento elétrico fornecido pela mielina ajuda a acelerar a condução do potencial de ação de um nódulo a outro. Canais de sódio dependentes de voltagem estão concentrados na membrana axonal nos nódulos de Ranvier.

do caminho. Em axônios mielinizados, o potencial de ação pula de um nódulo a outro (Figura 4.15). Esse tipo de propagação do potencial de ação é chamado de **condução saltatória**.

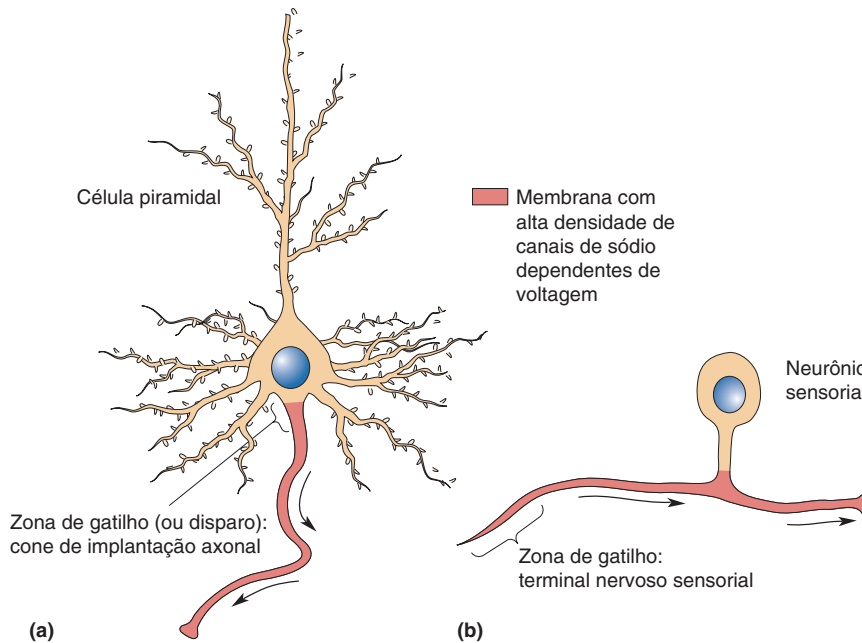
POTENCIAIS DE AÇÃO, AXÔNIOS E DENDRITOS

Potenciais de ação do tipo discutido neste capítulo são principalmente uma característica de axônios. Em geral, as membranas dos dendritos e dos corpos celulares neuronais não geram potenciais de ação causados pelo sódio, uma vez que possuem muito poucos canais de sódio dependentes de voltagem.



▲ FIGURA 4.15

A condução saltatória. A mielina permite que a corrente se estenda para mais longe e de forma mais rápida entre os nódulos, acelerando a condução do potencial de ação. Comparar esta figura com a Figura 4.12.



▲ FIGURA 4.16

A zona de gatilho. Proteínas de membrana especificam as funções de diferentes partes do neurônio. Aqui, estão demonstrados (a) um neurônio piramidal cortical e (b) um neurônio sensorial primário. Apesar da diversidade da estrutura neuronal, a membrana axonal pode ser identificada ao nível molecular por sua alta densidade de canais de sódio dependentes de voltagem. Essa distinção molecular permite que os axônios gerem e conduzam potenciais de ação. A região da membrana onde os potenciais de ação são geralmente gerados é chamada de zona de gatilho (do inglês, *spike-initiation zone*). As setas indicam o sentido normal de propagação do potencial de ação nesses dois tipos de neurônio.

Apenas membranas que possuem essas moléculas proteicas especializadas são capazes de gerar potenciais de ação, e esse tipo de membrana excitável é normalmente encontrado apenas em axônios. Assim, a parte do neurônio onde o axônio se origina do corpo celular, o cone de implantação axonal, é frequentemente também chamada de **zona de gatilho**. Em um neurônio típico no encéfalo ou na medula espinhal, a despolarização dos dendritos e do corpo celular, causada pelo estímulo sináptico de outros neurônios, leva à geração de potenciais de ação se a membrana do *cone de implantação axonal* for despolarizada além do limiar (Figura 4.16a). Na maioria dos neurônios sensoriais, no entanto, a zona de gatilho de potencial de ação ocorre perto da *terminação nervosa sensorial*, onde a despolarização causada pela estimulação sensorial leva à geração de potenciais de ação que se propagam ao longo do nervo sensorial (Figura 4.16b).

No Capítulo 2, aprendemos que axônios e dendritos diferem em sua morfologia. Agora, aprendemos que são funcionalmente diferentes e que essa diferença de função é especificada no nível molecular pelo tipo de proteína que há na membrana neuronal. Diferenças nos tipos e densidade de canais iônicos na membrana podem também ser responsáveis pelas propriedades elétricas características de diferentes tipos de neurônios (Quadro 4.6).



QUADRO 4.6 DE ESPECIAL INTERESSE

O Eclético Comportamento Elétrico dos Neurônios

Neurônios não são todos iguais; eles variam em forma, tamanho, expressão gênica e conexões. Os neurônios também diferem uns dos outros em suas propriedades elétricas. Exemplos dos diferentes comportamentos dos neurônios são mostrados na Figura A.

O córtex cerebral apresenta dois tipos principais de neurônios, conforme definidos morfológicamente: células estreladas sem espinhos dendríticos e células piramidais com espinhos. Uma célula estrelada geralmente responde a uma corrente despolarizante constante injetada em seu corpo celular disparando potenciais de ação a uma frequência relativamente constante durante o estímulo (parte a). A maior parte das células piramidais, no entanto, não pode sustentar uma taxa de disparo constante. Em vez disso, elas disparam rapidamente no início do estímulo e, a seguir, diminuem a taxa de disparo, mesmo que o estímulo permaneça forte (parte b). Essa diminuição da frequência com o tempo é chamada de *adaptação*, uma propriedade muito comum entre as células excitáveis. Outro padrão de disparo é a “rajada” ou “trem”, uma sequência rápida de potenciais de ação seguidos por uma breve pausa. Algumas células, incluindo um tipo particular de grandes neurônios piramidais no córtex, respondem a um estímulo constante com rajadas

repetidas e rítmicas (parte c). A variabilidade dos padrões de disparo não é única no córtex cerebral. Estudos de muitas áreas do encéfalo sugerem que os neurônios têm uma grande variedade tanto de comportamentos elétricos como de morfologias.

Qual a explicação para os diversos comportamentos dos diferentes tipos de neurônios? Em última análise, a fisiologia de cada neurônio é determinada pelas propriedades e pelo número de canais iônicos em suas membranas. Há muitos outros tipos de canais iônicos além dos poucos descritos neste capítulo, e cada um deles tem propriedades distintas. Por exemplo, alguns canais de potássio são ativados sempre muito lentamente. Um neurônio com alta densidade desses canais de potássio mostrará adaptação, porque, durante um estímulo prolongado, mais e mais desses canais de potássio ativados lentamente irão se abrir e as correntes de saída que eles progressivamente gerarão tenderão a hiperpolarizar a membrana. Quando você perceber que um único neurônio pode expressar mais de uma dúzia de tipos de canais iônicos, a fonte desses diversos comportamentos de disparo tornar-se-á clara. São as complexas interações entre os múltiplos canais iônicos que criam a eclética assinatura elétrica de cada classe de neurônios.

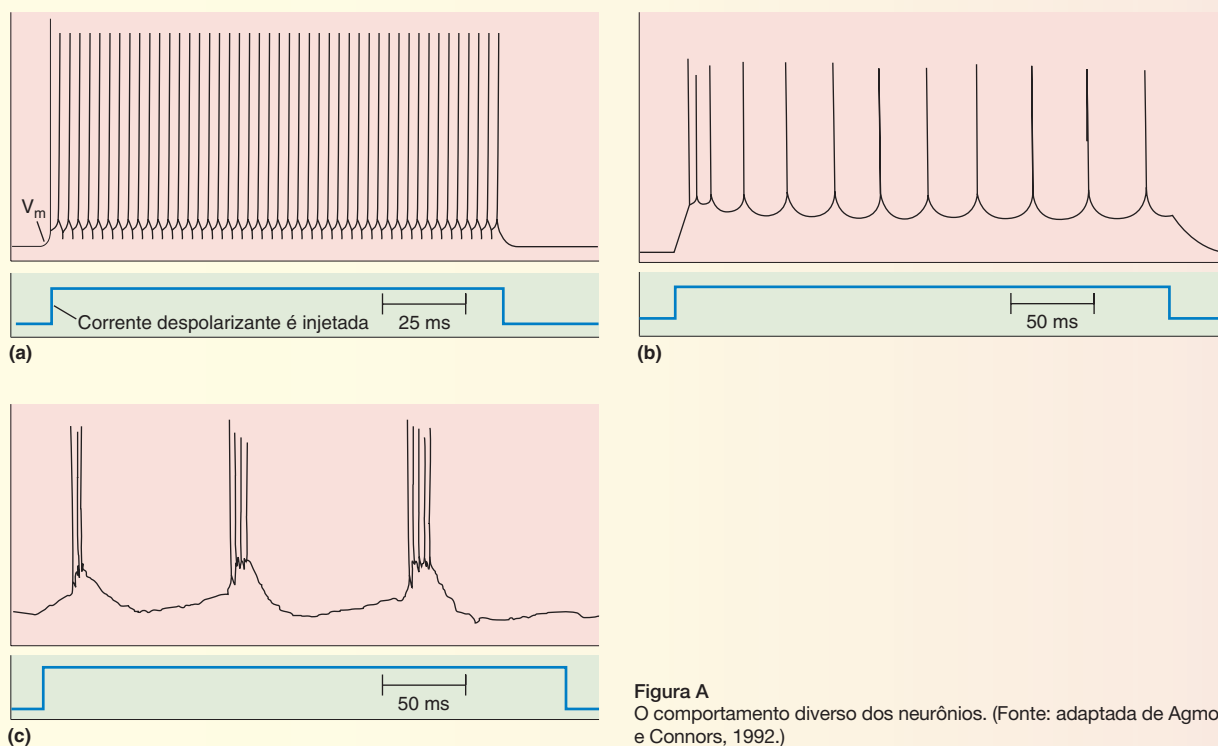


Figura A
O comportamento diverso dos neurônios. (Fonte: adaptada de Agmon e Connors, 1992.)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Retornemos brevemente ao exemplo do Capítulo 3, do ato de se pisar em uma tachinha. A lesão na pele causada pela tachinha distende os terminais nervosos sensoriais do pé. Canais iônicos especiais que são sensíveis ao estiramento da membrana abrem e permitem a entrada de íons de sódio no terminal dos axônios na pele. Este influxo de cargas positivas despolariza a membrana até atingir o limiar, e o potencial de ação é gerado. A carga positiva que entra durante a fase ascendente do potencial de ação se espalha pelo axônio e vai despolarizando a membrana a sua frente até seu limiar. Dessa forma, o potencial de ação é continuamente regenerado à medida que se propaga como uma onda ao longo do axônio sensorial. Agora, chegamos ao passo em que essa informação é distribuída e integrada por outros neurônios no sistema nervoso central. Essa transferência de informação de um neurônio a outro é chamada de *transmissão sináptica*, assunto dos próximos dois capítulos.

Não nos deveria surpreender que a transmissão sináptica, como o potencial de ação, dependa de proteínas especializadas na membrana neuronal. Assim, começa a emergir o cenário do encéfalo como uma rede complicada de membranas neuronais interagindo entre si. Considere que um neurônio típico, com todos os seus neuritos, tenha uma área de superfície de membrana de aproximadamente $250.000 \mu\text{m}^2$. A área de superfície de 85 bilhões de neurônios que constituem o encéfalo humano teria 21.250 m^2 – aproximadamente o tamanho de três campos de futebol. Toda essa membrana, com sua miríade de moléculas proteicas especializadas, constitui o material de nossas mentes.



PALAVRAS-CHAVE

Propriedades do Potencial de Ação

fase ascendente (p. 82)
ultrapassagem (p. 82)
fase descendente (p. 82)
hiperpolarização pós-potencial (p. 82)
limiar (p. 84)
período refratário absoluto (p. 86)
período refratário relativo (p. 86)

optogenética (p. 87)
canalrodopsina 2, ChR2 (p. 87)

O Potencial de Ação, na Prática

fixação de voltagem (p. 92)
canal de sódio dependente de voltagem (p. 92)
fixação de membrana ou *patch-clamp* (p. 94)

canalopatia (p. 96)
tetrodotoxina (TTX) (p. 96)
canal de potássio dependente de voltagem (p. 98)

A Condução do Potencial de Ação

condução saltatória (p. 104)

Potenciais de Ação, Axônios e Dendritos

zona de gatilho (p. 105)



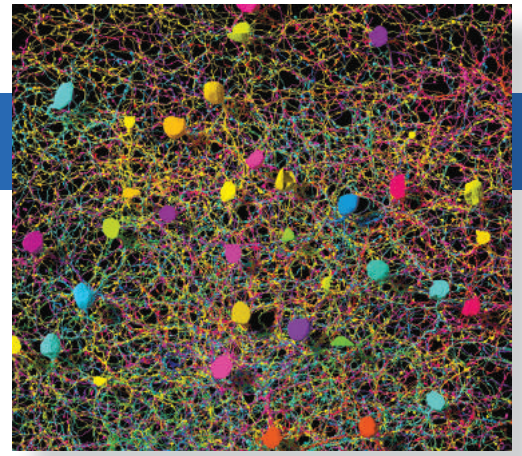
QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Defina potencial de membrana (V_m) e potencial de equilíbrio de sódio (E_{Na}). Qual desses, se algum, muda durante o curso do potencial de ação?
2. Quais os íons que medeiam as correntes iniciais de entrada e as correntes tardias de saída durante o potencial de ação?
3. Por que o potencial de ação é referido como “tudo ou nada”?
4. Alguns canais de K^+ dependentes de voltagem são conhecidos como retificadores com retardo devido ao tempo de sua abertura durante o potencial de ação. O que aconteceria se esses canais levassem bem mais tempo do que o normal para se abrir?
5. Imagine que marcamos tetrodotoxina (TTX) de forma que possa ser visualizada com um microscópio. Se espalharmos essa tetrodotoxina sobre um neurônio, que partes da célula você esperaria que ficassem marcadas? Qual seria a consequência de aplicarmos TTX a esse neurônio?
6. Como varia a velocidade de condução do potencial de ação com o diâmetro axonal? Por quê?



LEITURAS ADICIONAIS

- Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. 2005. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience* 8:1263-1268.
- Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Hodgkin A. 1976. Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerves carried out between 1942 and 1952. *Journal of Physiology* (London) 263:1-21.
- Kullmann DM, Waxman SG. 2010. Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. *Journal of Physiology* (London) 588: 1823-1827.
- Neher E. 1992. Nobel lecture: ion channels for communication between and within cells. *Neuron* 8:605-612.
- Neher E, Sakmann B. 1992. The patch clamp technique. *Scientific American* 266:28-35.
- Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.



Transmissão Sináptica

INTRODUÇÃO

QUADRO 5.1 DE ESPECIAL INTERESSE: O Sonho de Otto Loewi

TIPOS DE SINAPSES

Sinapses Elétricas

Sinapses Químicas

Sinapses Químicas do SNC

QUADRO 5.2 A ROTA DA DESCOBERTA: Por Amor aos Espinhos Dendríticos, por Kristen M. Harris

A Junção Neuromuscular

OS PRINCÍPIOS DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA QUÍMICA

Neurotransmissores

Síntese e Armazenamento de Neurotransmissores

Liberação de Neurotransmissores

QUADRO 5.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Como Laçar uma Vesícula

Receptores para Neurotransmissores e seus Sistemas Efetores

Canais Iônicos Ativados por Transmissores

QUADRO 5.4 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Potenciais de Inversão

Receptores Acoplados a Proteínas G

Autorreceptores

Reciclagem e Degradação de Neurotransmissores

Neurofarmacologia

QUADRO 5.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Bactérias, Aranhas, Cobras e Pessoas

OS PRINCÍPIOS DA INTEGRAÇÃO SINÁPTICA

A Integração de PEPSSs

Análise Quântica de PEPSSs

Somação de PEPSSs

A Contribuição das Propriedades Dendríticas à Integração Sináptica

Propriedades dos Cabos Dendríticos

Dendritos Excitáveis

Inibição

QUADRO 5.6 DE ESPECIAL INTERESSE: Mutações e Venenos que Assustam

PIPSs e Inibição por Derivação

A Geometria das Sinapses Excitatórias e Inibitórias

Modulação

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Nos Capítulos 3 e 4, discutimos como a energia mecânica, assim como a de uma tachinha penetrando em seu pé, pode ser convertida em um sinal neural. Inicialmente, os canais iônicos especializados dos terminais nervosos sensoriais permitem a entrada de cargas positivas no axônio. Se a despolarização atingir o limiar de excitação, potenciais de ação são gerados. Os potenciais de ação podem propagar-se sem decremento ao longo dos nervos sensoriais, uma vez que a membrana axonal é excitável e tem canais de sódio dependentes de voltagem. Entretanto, para essa informação ser processada pelo resto do sistema nervoso central, esses sinais neurais devem ser transmitidos para outros neurônios – por exemplo, os neurônios motores que controlam a contração muscular, bem como os neurônios no encéfalo e na medula espinhal que levam a uma resposta reflexa coordenada. No fim do século XIX, reconheceu-se que essa transferência de informação de um neurônio a outro ocorria em sítios especializados de contato. Em 1897, o fisiologista inglês Charles Sherrington deu nome a esses sítios: sinapses. O processo de transferência de informação na sinapse é denominado **transmissão sináptica**.

A natureza física da transmissão sináptica foi debatida por quase um século. Uma hipótese atraente, principalmente se considerando a velocidade da transmissão sináptica, era a de que se tratava simplesmente de uma corrente elétrica fluindo de um neurônio para outro. A existência de **sinapses elétricas** foi finalmente provada no fim da década de 1950, por Edwin Furshpan e David Potter, fisiologistas norte-americanos que estavam estudando o sistema nervoso de lagostins, no Centro Universitário de Londres, e Akira Watanabe, que estudava neurônios de lagosta, na Universidade de Medicina e Medicina Dentária de Tóquio, Japão. Hoje, sabemos que as sinapses elétricas são comuns no sistema nervoso de invertebrados e vertebrados, incluindo mamíferos.

Uma hipótese alternativa acerca da natureza da transmissão sináptica, também do século XIX, foi a de que neurotransmissores químicos transferiam a informação, nas sinapses, de um neurônio a outro. Em 1921, Otto Loewi, então chefe do Departamento de Farmacologia da Universidade de Graz, na Áustria, forneceu sólidas evidências em apoio ao conceito das **sinapses químicas**. Loewi mostrou que a estimulação elétrica de axônios que inervam o coração de rãs causava a liberação de uma substância química que mimetizava os efeitos da estimulação neural sobre os batimentos cardíacos (Quadro 5.1). Posteriormente, Bernard Katz e colaboradores, no Centro Universitário de Londres, Inglaterra, demonstraram, de maneira conclusiva, que a transmissão sináptica rápida entre o axônio de um neurônio motor e o músculo esquelético era mediada quimicamente. Em 1951, John Eccles, da Universidade Nacional da Austrália, utilizando um novo instrumento, o microeletrodo de vidro, foi capaz de estudar a fisiologia da transmissão sináptica no sistema nervoso central (SNC) de mamíferos. Esses experimentos indicaram que muitas das sinapses no SNC utilizam transmissores químicos; de fato, as sinapses químicas compreendem a maioria das sinapses do sistema nervoso. Novos métodos de estudo das moléculas envolvidas na transmissão sináptica revelaram, durante a década passada, que as sinapses são entidades muito mais complexas do que inicialmente previam os neurocientistas.

A transmissão sináptica é um tópico amplo e fascinante. É impossível entender as ações das drogas psicoativas, as causas dos transtornos mentais, as bases neurais do aprendizado e da memória – de fato, qualquer das operações do sistema nervoso – sem se conhecer a transmissão sináptica. Portanto, dedicaremos vários capítulos a esse tópico, focalizando principalmente as sinapses químicas. Neste capítulo, começaremos investigando os mecanismos básicos da transmissão sináptica. Como são os diferentes tipos de sinapse? Como são sintetizados



QUADRO 5.1 DE ESPECIAL INTERESSE

O Sonho de Otto Loewi

Um dos mais vívidos episódios na história da neurociência foi a contribuição de Otto Loewi, que, trabalhando na Áustria na década de 1920, provou definitivamente que a transmissão sináptica entre os nervos e o coração é mediada quimicamente. O coração tem dois tipos de inervação: um acelera os batimentos, o outro os reduz. O último tipo de inervação é fornecido pelo nervo vago. Loewi isolou um coração de rã com a inervação vagal intacta, estimulou o nervo eletricamente e observou, como era esperado, a redução dos batimentos cardíacos. A demonstração crucial de que o efeito era mediado quimicamente veio quando ele aplicou a solução salina que banhava o coração a um segundo coração de rã isolado e observou que os batimentos deste também reduziam.

A ideia para esse experimento veio, na verdade, de um sonho de Loewi, que ele mesmo conta:

Na madrugada do domingo de Páscoa, em 1921, eu acordei, acendi a luz e fiz algumas anotações em uma pequena tira de papel. Então, adormeci novamente. Às 6 horas da manhã, ocorreu-me que eu havia escrito alguma coisa muito importante, mas não fui capaz de decifrar os rabiscos. Aquele domingo foi o dia mais desesperado em toda a minha vida científica. Na noite seguinte, contudo, eu acordei às 3 horas e lembrei o que era. Dessa vez não

corri nenhum risco: fui imediatamente ao laboratório, para fazer o experimento com corações de rãs, descrito anteriormente, e, às 5 horas da manhã, a transmissão química do impulso nervoso estava conclusivamente provada... Uma consideração mais cuidadosa durante o dia rejeitaria, sem dúvida, esse tipo de experimento que eu executei, uma vez que pareceria muito improvável que, se o impulso nervoso liberasse um transmissor químico, ele o fizesse não apenas em quantidade suficiente para alterar o órgão efector, nesse caso o coração, mas, de fato, o fizesse em tal excesso que ele poderia escapar parcialmente para o fluido que banhava o coração, podendo, portanto, ser detectado. Apesar de todo o conceito noturno do experimento estar baseado nessa eventualidade, o resultado provou ser positivo, contrariando a expectativa. (Loewi, 1953, pp. 33-34.)

O composto ativo, o qual Loewi chamou de “*vagusstoff*” (que significa “substância do vago”, em alemão), revelou-se ser, mais tarde, a acetilcolina. Como veremos neste capítulo, a acetilcolina é também o neurotransmissor nas sinapses entre os nervos e os músculos esqueléticos. Diferentemente do efeito no coração, a acetilcolina em músculos esqueléticos causa excitação e contração.

e armazenados os neurotransmissores e como são liberados em resposta a um potencial de ação no terminal axonal? Como os neurotransmissores agem na membrana pós-sináptica? Como um simples neurônio integra os sinais fornecidos pelas milhares de sinapses que a ele se conectam?

TIPOS DE SINAPSES

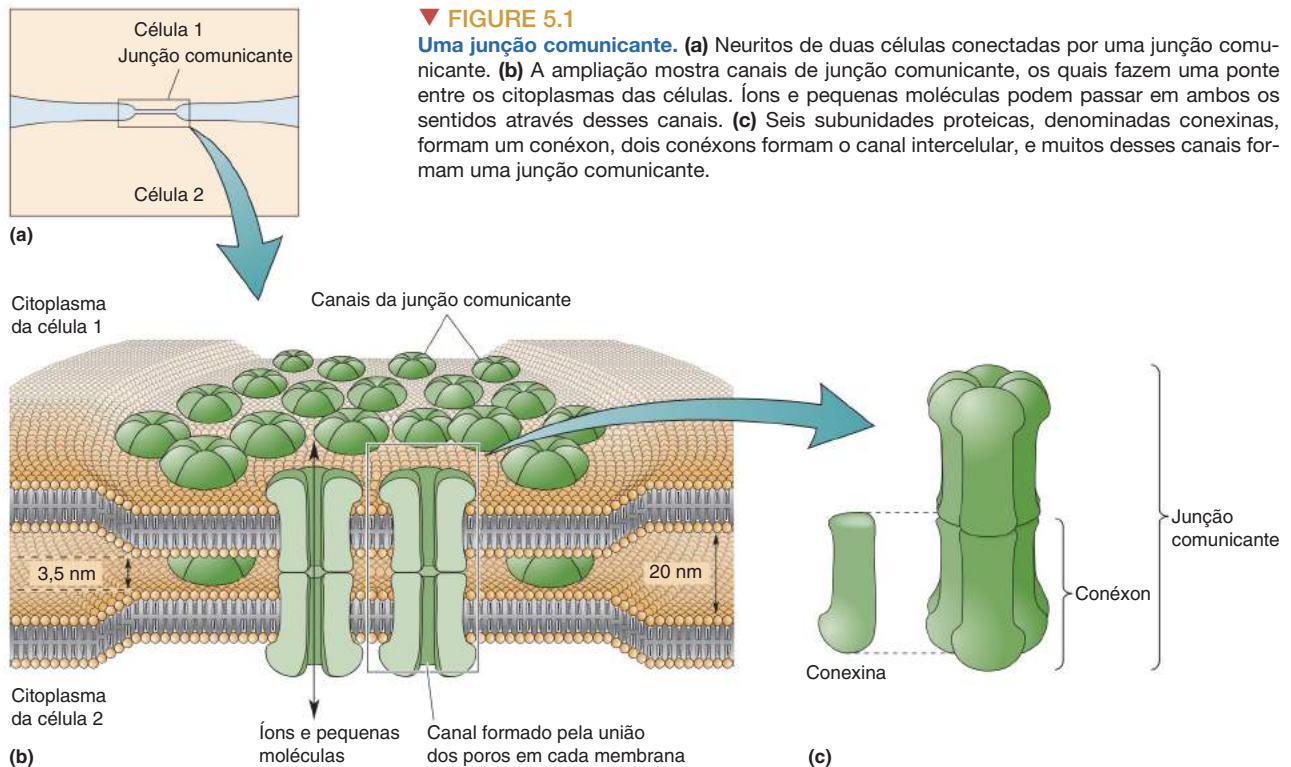
Apresentamos a sinapse no Capítulo 2. A sinapse é uma junção especializada onde uma parte do neurônio faz contato e se comunica com outro neurônio ou tipo celular (p. ex., uma célula muscular ou glandular). A informação geralmente flui em uma única direção, de um neurônio para sua célula-alvo. O primeiro neurônio é denominado *pré-sináptico*, e a célula-alvo é denominada *pós-sináptica*. Analisaremos mais de perto os diferentes tipos de sinapse.

Sinapses Elétricas

As sinapses elétricas são relativamente simples em estrutura e função e permitem a transferência direta da corrente iônica de uma célula para outra. As sinapses elétricas ocorrem em sítios especializados, denominados **junções comunicantes**.^{*} As junções comunicantes ocorrem em quase todas as partes do corpo e interconectam muitas células não neurais, como células epiteliais, musculares lisas e cardíacas, hepáticas, algumas células glandulares e células gliais.

Quando as junções comunicantes interconectam neurônios, elas funcionam propriamente como sinapses elétricas. Na junção comunicante, as membranas

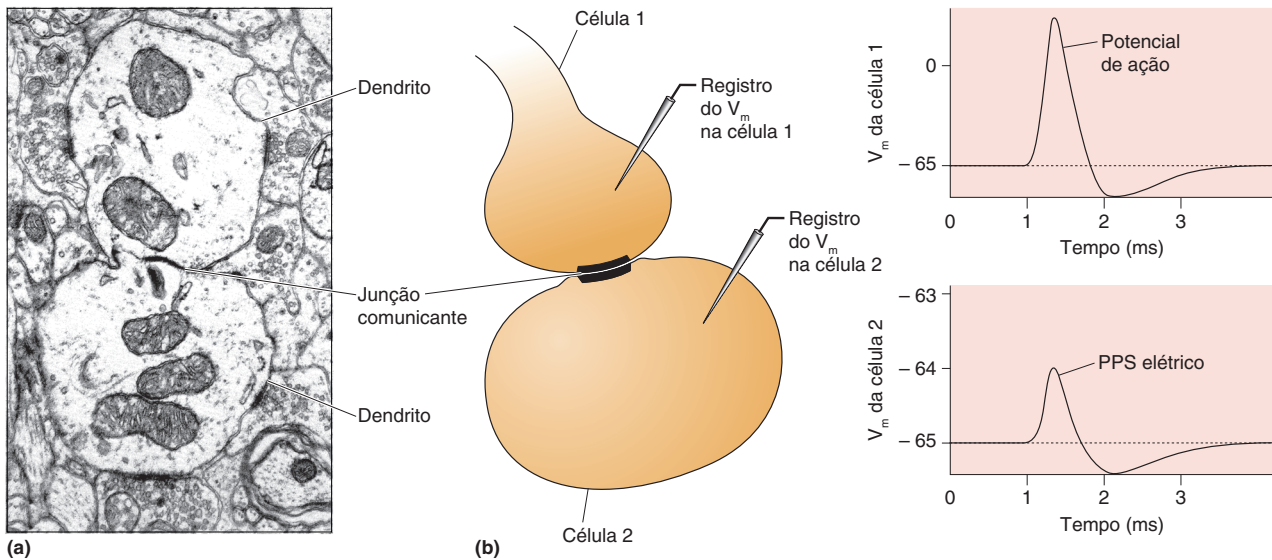
^{*}N. de T. Como ficará claro ao longo do texto, o termo *sinapse elétrica* não é um sinônimo para junções comunicantes e deve ser utilizado com muita cautela.



celulares são separadas por uma distância de apenas 3 nm, e essa estreita fenda é atravessada por conjuntos de proteínas específicas, denominadas *conexinas*. Há cerca de 20 tipos de conexinas, e aproximadamente metade delas ocorrem no encéfalo. Seis subunidades de conexina juntam-se para formar um canal, denominado *conéxon*, e dois conéxons (um de cada membrana) combinam-se para formar o *canal da junção comunicante* (Figura 5.1). Esse canal permite que íons passem diretamente do citoplasma de uma célula para o citoplasma de outra. O poro da maioria desses canais é relativamente grande. Seu diâmetro é de cerca de 1 a 2 nm, grande o suficiente para deixar passar os principais íons celulares e muitas pequenas moléculas orgânicas.

A maioria das junções comunicantes entre neurônios permite que a corrente iônica passe adequadamente em ambos os sentidos; portanto, diferentemente da maioria das sinapses químicas, as sinapses elétricas são bidirecionais. Como a corrente elétrica (na forma de íons) pode passar através desses canais, as células conectadas por junções comunicantes são ditas *eletricamente acopladas*. A transmissão nas sinapses elétricas é muito rápida e, se a sinapse for grande, é também infalível. Assim, um potencial de ação em um neurônio pré-sináptico pode gerar, quase instantaneamente, um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Em invertebrados, como o lagostim, as sinapses elétricas são algumas vezes encontradas entre neurônios sensoriais e neurônios motores, em circuitos neurais mediando respostas de fuga. Isso permite a um animal bater em retirada rapidamente frente a uma situação perigosa.

Estudos realizados nos últimos anos têm revelado que as sinapses elétricas são comuns em todo o SNC de mamíferos (Figura 5.2a). Quando dois neurônios estão acoplados eletricamente, o potencial de ação no neurônio pré-sináptico induz um pequeno fluxo de corrente iônica para o outro neurônio através da junção comunicante. Essa corrente causa um **potencial pós-sináptico (PPS)** eletricamente mediado no segundo neurônio (Figura 5.2b). Observe que, como



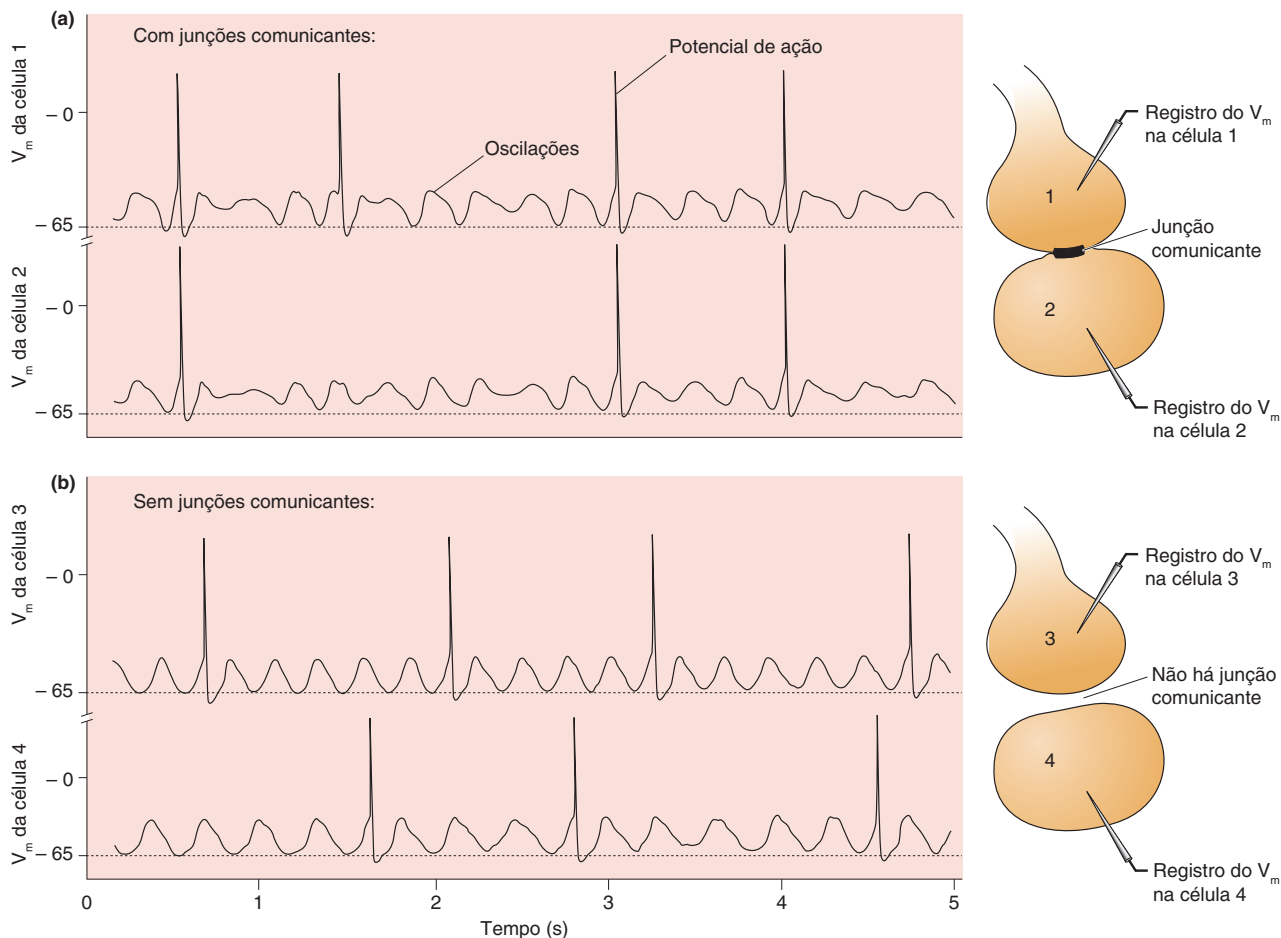
▲ FIGURA 5.2

Sinapses elétricas. (a) Uma junção comunicante interconectando dendritos de dois neurônios constitui uma sinapse elétrica. (b) Um potencial de ação gerado em um neurônio causa o fluxo de uma pequena corrente iônica para um segundo neurônio através de canais da junção comunicante, induzindo um PPS elétrico. (Fonte: imagem em a, de Sloper e Powell, 1978).

muitas sinapses elétricas são bidirecionais, quando o segundo neurônio gerar um potencial de ação, ele irá, por sua vez, induzir um PPS no primeiro neurônio. O PPS produzido por uma única sinapse elétrica no encéfalo de mamíferos é, em geral, pequeno – com pico de 1 mV ou menos – e, por sua vez, pode não ser grande o suficiente para desencadear um potencial de ação na célula pós-sináptica. Entretanto, um neurônio geralmente faz sinapses elétricas com muitos outros neurônios, de forma que vários PPS ocorrendo simultaneamente podem excitar fortemente um neurônio. Esse é um exemplo de integração sináptica, que será discutida mais adiante neste capítulo.

As funções precisas das sinapses elétricas variam de uma região encefálica para outra. Elas são frequentemente encontradas onde a função normal requer que a atividade dos neurônios vizinhos seja altamente sincronizada. Por exemplo, os neurônios em um núcleo do tronco encefálico, denominado *olivar inferior*, podem gerar tanto oscilações da voltagem da membrana, quanto, às vezes, potenciais de ação. Esses neurônios enviam axônios para o cerebelo e são importantes para o controle motor, além de fazerem junções comunicantes com os vizinhos. Correntes que fluem através das junções comunicantes durante as oscilações de membrana e potenciais de ação servem para coordenar e sincronizar a atividade dos neurônios olivares inferiores (Figura 5.3a), e isso, por sua vez, pode contribuir para o refinamento do controle motor. Michael Long e Barry Connors, trabalhando na Universidade Brown (Estados Unidos), observaram que a deleção genética de uma proteína de junção comunicante, denominada *conexina 36* (Cx36), não altera a capacidade dos neurônios de gerar oscilações e potenciais de membrana, mas abole a sincronia desses eventos, devido à perda de junções comunicantes funcionais (Figura 5.3b).

Junções comunicantes entre neurônios e outras células são especialmente comuns no início do desenvolvimento. Evidências sugerem que durante o desenvolvimento pré e pós-natal do sistema nervoso, as junções comunicantes permitem que as células vizinhas compartilhem sinais elétricos e químicos que podem contribuir na coordenação do crescimento e da maturação dessas células.



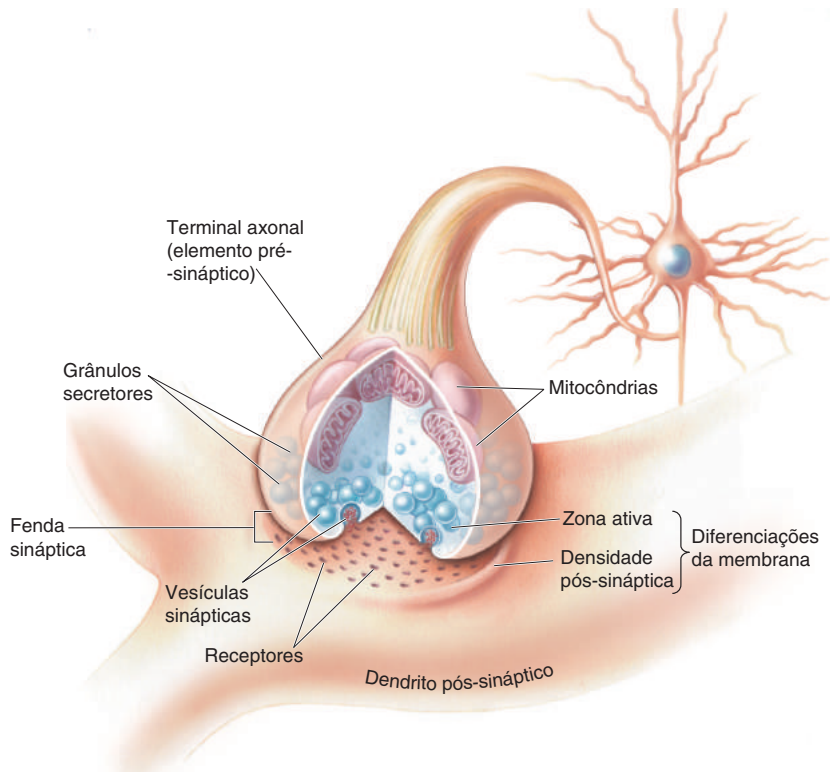
▲ FIGURA 5.3

Sinapses elétricas ajudam os neurônios a sincronizar suas atividades. Determinados neurônios do tronco encefálico geram pequenas e regulares oscilações no potencial de membrana (V_m) e, ocasionalmente, potenciais de ação. **(a)** Quando dois neurônios se conectam por junções comunicantes (células 1 e 2), suas oscilações e potenciais de ação são sincronizados. **(b)** Neurônios similares, mas sem junções comunicantes (células 3 e 4), geram oscilações e potenciais de ação que são completamente descoordenados. (Fonte: adaptada de Long et al., 2002, p.10903.)

Sinapses Químicas

A maioria da transmissão sináptica no sistema nervoso humano maduro é química. Assim, o restante deste capítulo e o próximo serão dedicados às sinapses químicas. Antes de discutirmos os diferentes tipos de sinapses químicas, analisaremos algumas de suas características gerais (Figura 5.4).

As membranas pré e pós-sinápticas nas sinapses químicas são separadas por uma fenda – a *fenda sináptica* – com largura de 20 a 50 nm, cerca de 10 vezes mais larga do que a fenda de separação nas junções comunicantes. A fenda é preenchida com uma matriz extracelular de proteínas fibrosas. Uma das funções dessa matriz é manter a adesão entre as membranas pré e pós-sinápticas. O lado pré-sináptico de uma sinapse, também chamado de *elemento pré-sináptico*, normalmente é um terminal axonal. Em geral, um terminal contém dúzias de pequenas esferas envoltas por membrana, cada uma com cerca de 50 nm de diâmetro, chamadas de *vesículas sinápticas* (Figura 5.5a). Essas vesículas armazenam neurotransmissores, substâncias químicas utilizadas na comunicação com neurônios pós-sinápticos. Muitos terminais axonais também contêm



◀ **FIGURA 5.4**
Os componentes de uma sinapse química.

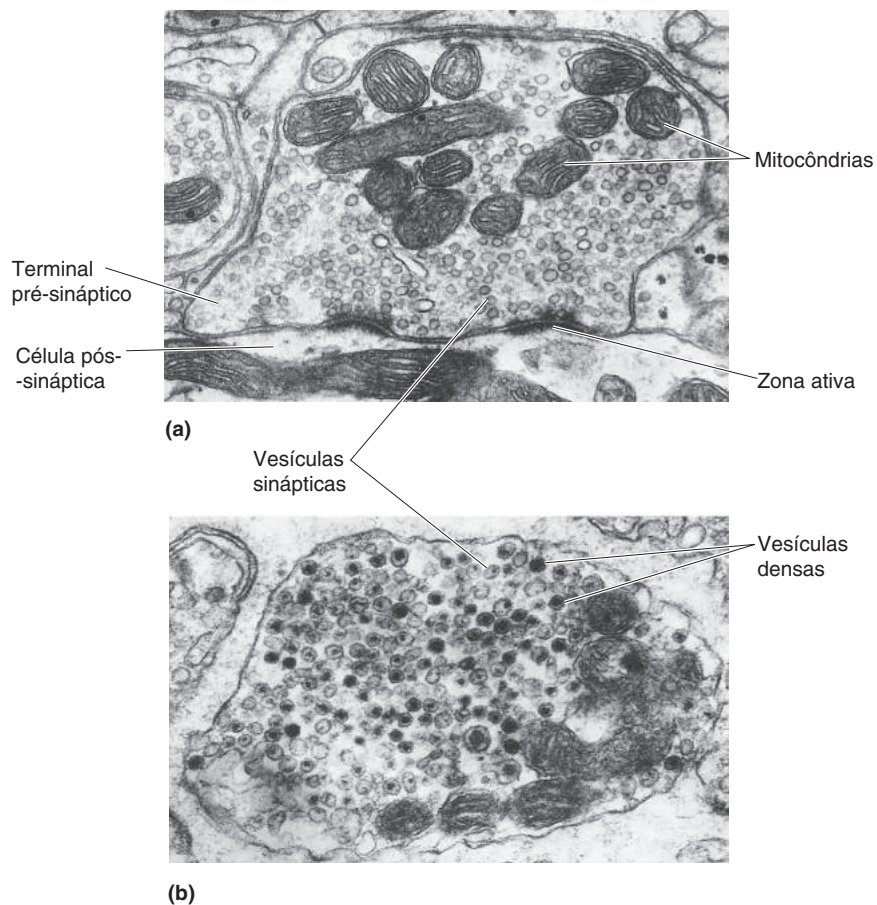
vesículas maiores, com cerca de 100 nm de diâmetro, denominadas **grânulos secretores**. Os grânulos secretores, pelo seu conteúdo proteico solúvel, parecem escuros à microscopia eletrônica, sendo, por isso, denominados **vesículas grandes e eletronicamente densas*** (Figura 5.5b).

Acumulações densas de proteínas na e adjacentes à membrana plasmática, de ambos os lados da fenda sináptica, são coletivamente denominadas **diferenciações da membrana**. No lado *pré-sináptico*, proteínas projetam-se para o citoplasma ao longo da face intracelular da membrana, parecendo um campo de pequenas pirâmides. As pirâmides e a membrana de onde se projetam são, de fato, os sítios de liberação de neurotransmissores, denominados **zonas ativas**. As vesículas sinápticas são agrupadas no citoplasma adjacente às zonas ativas (ver Figura 5.4).

O acúmulo denso de proteínas dentro e logo abaixo da membrana *pós-sináptica* é denominado **densidade pós-sináptica (DPS)**. A densidade pós-sináptica contém os receptores pós-sinápticos, que convertem os sinais químicos *intercelulares* (i.e., neurotransmissores) em sinais *intracelulares* (i.e., uma mudança no potencial de membrana ou uma mudança química) na célula pós-sináptica. Como veremos, a natureza da resposta pós-sináptica pode ser bastante variada, dependendo do tipo de receptor proteico que é ativado pelo neurotransmissor.

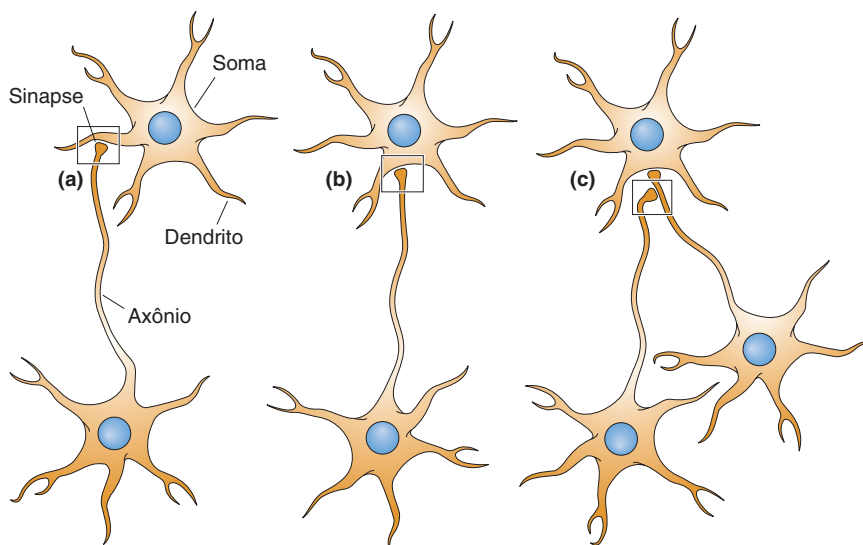
Sinapses Químicas do SNC. No SNC, os vários tipos de sinapse podem ser diferenciados pela parte do neurônio que serve de contato pós-sináptico ao terminal axonal. Se a membrana pós-sináptica está em um dendrito, a sinapse é chamada de *axodendrítica*. Se a membrana pós-sináptica está no corpo celular, a sinapse é chamada de *axossômática*. Em alguns casos, a membrana pós-sináptica está em outro axônio, e essa sinapse é chamada de *axoaxônica* (Figura 5.6). Quando o axônio pré-sináptico contata um espinho dendrítico pós-sináptico,

*N. de T. Estas diferem das vesículas sinápticas, que são pequenas e *eletron-lúcidas* (translúcidas ao feixe de elétrons) – as SSVs (do inglês, *small electron-lucid synaptic vesicles*).



▲ FIGURA 5.5

Sinapses químicas vistas por microscopia eletrônica. (a) Uma sinapse excitatória rápida no SNC. (b) Uma sinapse no SNP, com numerosas vesículas densas. (Fonte: imagem adaptada de Heuser e Reese, 1977, p. 662; imagem b dos mesmos autores, p. 278.)



▲ FIGURA 5.6

Arranjos sinápticos no SNC. (a) Uma sinapse axodendrítica. (b) Uma sinapse axossomática. (c) Uma sinapse axoaxônica.

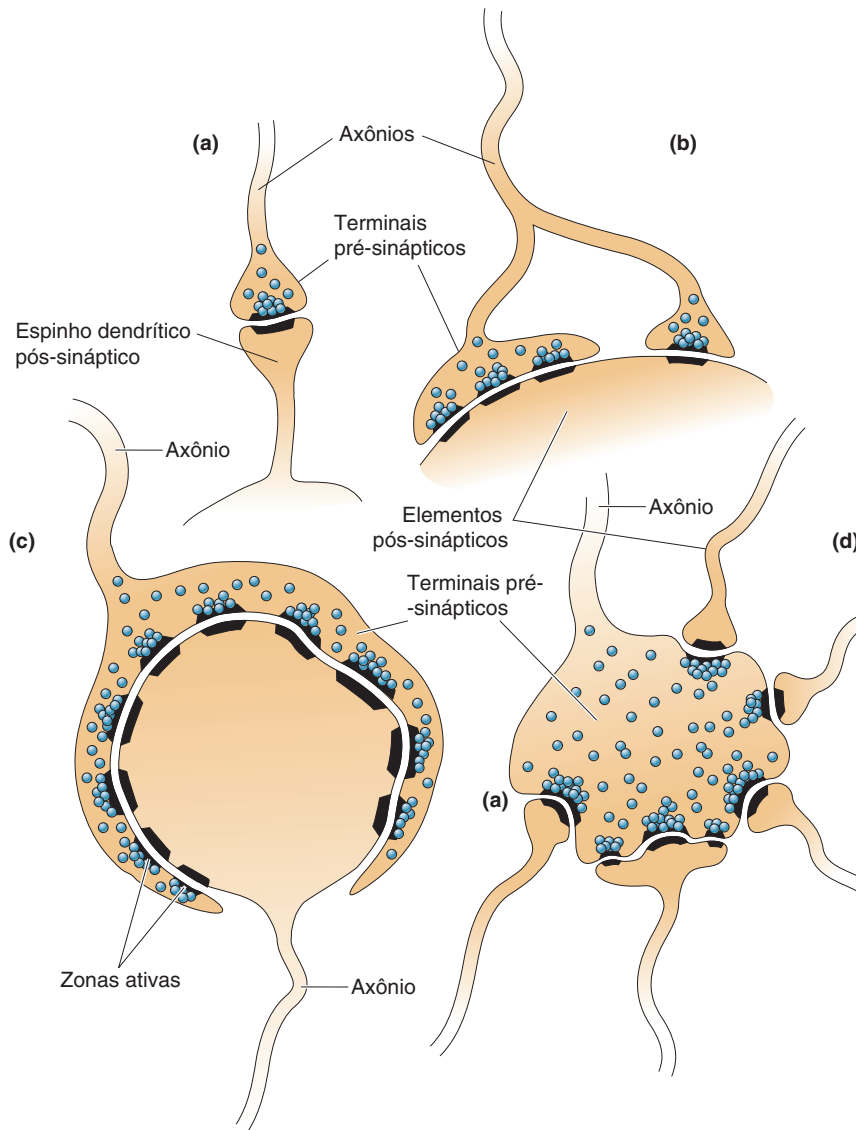


FIGURA 5.7

Várias formas e tamanhos de sinapses no SNC. **(a)** Sinapse axoespinhosa: um pequeno terminal axonal contata um espinho dendrítico pós-sináptico. Observe que os terminais pré-sinápticos podem ser reconhecidos pelas suas muitas vesículas, e os elementos pós-sinápticos possuem as densidades pós-sinápticas. **(b)** Um axônio ramifica-se em dois terminais pré-sinápticos, sendo um maior que o outro, e ambos contatam o soma pós-sináptico. **(c)** Um terminal axonal maior que o normal contata e envolve o soma pós-sináptico. **(d)** Um terminal axonal pré-sináptico maior que o normal contata cinco espinhos dendríticos pós-sinápticos. Observe que as sinapses maiores têm mais zonas ativas.

a sinapse é chamada de *axoespinhosa* (Figura 5.7a). Em determinados neurônios especializados, os *dendritos* fazem contato com outros dendritos, e a sinapse é chamada de *dendrodendrítica*. Os tamanhos e formas de sinapses no SNC variam amplamente (Figura 5.7a-d). Os detalhes minuciosos da estrutura sináptica podem ser estudados apenas sob a poderosa magnificação da microscopia eletrônica (Quadro 5.2).

As sinapses do SNC podem, ainda, ser classificadas em duas categorias gerais, com base na aparência das diferenciações de membrana pré e pós-sinápticas. As sinapses nas quais a diferenciação de membrana no lado pós-sináptico é mais espessa que no lado pré-sináptico são chamadas de *sinapses assimétricas*, ou *sinapses tipo I de Gray*; e aquelas nas quais as diferenciações de membrana são similares na espessura são chamadas de *sinapses simétricas*, ou *sinapses tipo II de Gray* (Figura 5.8). Como veremos mais adiante neste capítulo, essas diferenças estruturais estão relacionadas com diferenças funcionais. As sinapses tipo I de Gray são geralmente excitatórias, ao passo que as sinapses tipo II são mais comumente inibitórias.



QUADRO 5.2 A ROTA DA DESCOBERTA

Por Amor aos Espinhos Dendríticos

por Kristen M. Harris



A primeira vez que eu olhei através do microscópio e vi um espinho dendrítico, foi amor à primeira vista, e esse caso nunca terminou. Eu era uma pós-graduada no novo programa de neurobiologia e comportamento na Universidade de Illinois, e aquele era, de fato, um período excitante nas Neurociências. Em 1979, o encontro da Society for Neuroscience teve cerca de 5 mil participantes (atualmente são cerca de 25 mil) e o meu número de sócia, que obtive no primeiro ano da escola, era (e permanece) 2.500.

Eu tinha a esperança de descobrir que um espinho dendrítico “experimentado” mudaria com o treino de animais, e de poder, pela coloração de Golgi, quantificar as mudanças no número e na forma dos espinhos. Avidamente, eu desenvolvi um projeto altamente eficiente, preparando encéfalos de muitos ratos de uma vez, seccionando-os completamente, verificando se a coloração com prata tinha funcionado, e, então, armazenando as amostras em butanol, enquanto recrutava estudantes de graduação para ajudar na preparação das lâminas para microscopia. Para nossa tristeza, meses depois descobrimos que a prata havia sido lavada das células. Não havia células para analisar, e o projeto morreu prematuramente.

Entretanto, tive a sorte de encontrar o professor Timothy Teyler em um fórum de discussão científica da Gordon Research Conference. Ele tinha recentemente trazido da Noruega para os Estados Unidos a técnica de preparação de fatias hipocâmpais, e estava se mudando de Harvard para uma nova escola de medicina, em Rootstown, Ohio. Eu estava completamente encantada pelos controles experimentais que as fatias encefálicas poderiam oferecer e, assim, desenvolvi um procedimento de Golgi para fatias e finalizei meu doutorado com Teyler. Dessa vez, eu preparei uma fatia por vez, e como pode ser visto na Figura A, os espinhos dendríticos foram visualizados com perfeição. Lamentavelmente, quantificações precisas e medidas de formas dos pequenos espinhos estavam além da resolução da microscopia óptica.

Enquanto eu fazia a minha pós-graduação, fiz um curso de verão de neurobiologia nos Marine Biological Laboratories (Woods Hole, Massachusetts). Lá, aprendi inicialmente a microscopia eletrônica tridimensional de secção seriada (3DEM), da qual eu rapidamente me tornei adicta. Com a 3DEM, era

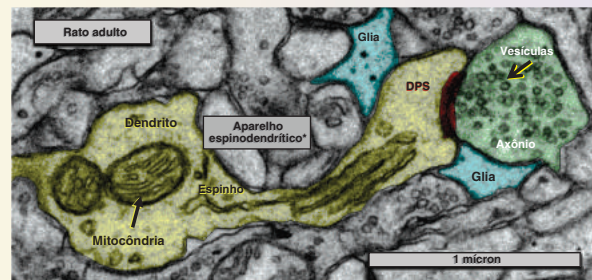


Figura B

*N. de T. Corresponde a uma forma especializada de retículo endoplasmático, encontrada em determinados espinhos dendríticos no SNC.

possível reconstruir dendritos, axônios e células gliais, e não apenas medir e contar espinhos dendríticos, mas ver as sinapses formadas, o que estava dentro delas e como as células gliais se associavam às sinapses (Figura B). A 3DEM oferece grandes possibilidades para descobertas. Minha vida continua dedicada a descobrir os processos de formação das sinapses e da plasticidade durante o aprendizado e a memória no SNC.

No início da minha carreira, enquanto a revolução da biologia molecular ganhava destaque, apenas uns raros estudantes e pesquisadores compartilhavam comigo o entusiasmo pela 3DEM. Essa tendência mudou significativamente quando neurocientistas vieram a reconhecer a importância de compreender como as moléculas funcionam associadas a organelas intracelulares em pequenos espaços, como dendritos e espinhos. Além disso, todos os mapas da circuitaria neural devem incluir sinapses. Esses interesses atraíram cientistas de campos distintos, fazendo da 3DEM até mais excitante, tanto que o imageamento e o processo de reconstrução de imagens estão passando de manual para automático. A Figura C mostra uma 3DEM representativa, com organelas codificadas por cor e componentes sinápticos. É emocionante fazer parte deste crescimento. São abundantes os novos achados sobre a plasticidade da sinapse durante as mudanças normais da função encefálica e durante as alterações em doenças que tragicamente nos afetam como seres humanos.

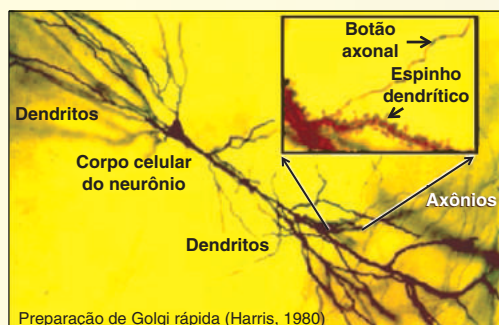


Figura A

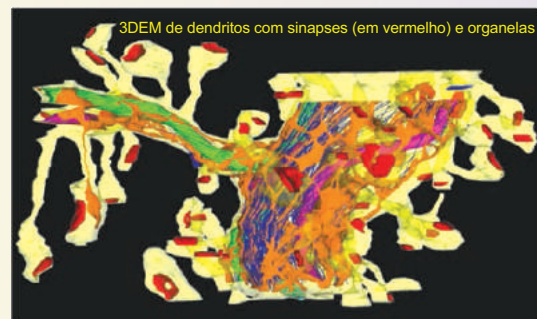
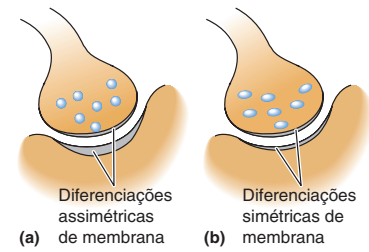


Figura C

A Junção Neuromuscular. Junções sinápticas também existem fora do SNC. Por exemplo, os axônios do sistema nervoso visceral inervam as glândulas, os músculos lisos e o coração. Sinapses químicas também ocorrem entre axônios de neurônios motores da medula espinhal e o músculo esquelético. Esta sinapse é chamada de **junção neuromuscular** e possui muitos dos aspectos estruturais das sinapses químicas no SNC (Figura 5.9).

A transmissão sináptica neuromuscular é rápida e confiável. Um potencial de ação no axônio motor sempre causa um potencial de ação na fibra muscular que ele inerva. Essa infalibilidade é justificada, em parte, por especializações estruturais da junção neuromuscular. Sua mais importante especialização é o tamanho – é uma das maiores sinapses no corpo. O terminal pré-sináptico contém um grande número de zonas ativas. Além disso, a membrana pós-sináptica, também chamada de **placa motora terminal**, contém uma série de dobras na superfície. As zonas ativas pré-sinápticas estão precisamente alinhadas com essas dobras nas junções, e a membrana pós-sináptica das dobras tem uma alta densidade de receptores para neurotransmissores. Essa estrutura assegura que muitas moléculas de neurotransmissores sejam liberadas de forma focalizada sobre uma grande superfície quimicamente sensível da membrana.

Muito do que conhecemos sobre o mecanismo de transmissão sináptica foi primeiramente estabelecido nas junções neuromusculares, uma vez que elas são mais acessíveis aos cientistas do que as sinapses do SNC. As junções neuromusculares são também de considerável interesse clínico; doenças, drogas e venenos que interferem nessas sinapses químicas têm efeito direto sobre as funções vitais do corpo.



▲ FIGURA 5.8

Dois tipos de diferenciações de membrana em sinapses do SNC.

(a) As sinapses tipo I de Gray são assimétricas e geralmente excitatórias. (b) As sinapses tipo II de Gray são simétricas e geralmente inibitórias.

OS PRINCÍPIOS DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA QUÍMICA

Considere os requisitos básicos para a transmissão sináptica química. Deve haver um mecanismo para a síntese dos neurotransmissores e seu consequente “empacotamento” dentro das vesículas sinápticas, um mecanismo que cause o derramamento de neurotransmissores das vesículas na fenda sináptica em resposta a um potencial de ação pré-sináptico, um mecanismo para produzir uma resposta elétrica ou bioquímica ao neurotransmissor no neurônio pós-sináptico, e um mecanismo para remoção dos neurotransmissores da fenda sináptica. E, para serem úteis à sensação, à percepção e ao controle do movimento, todos esses eventos devem ocorrer de maneira muito rápida, dentro de milissegundos. Não é de se admirar que os fisiologistas tenham sido inicialmente céticos sobre a existência de sinapses químicas no sistema nervoso!

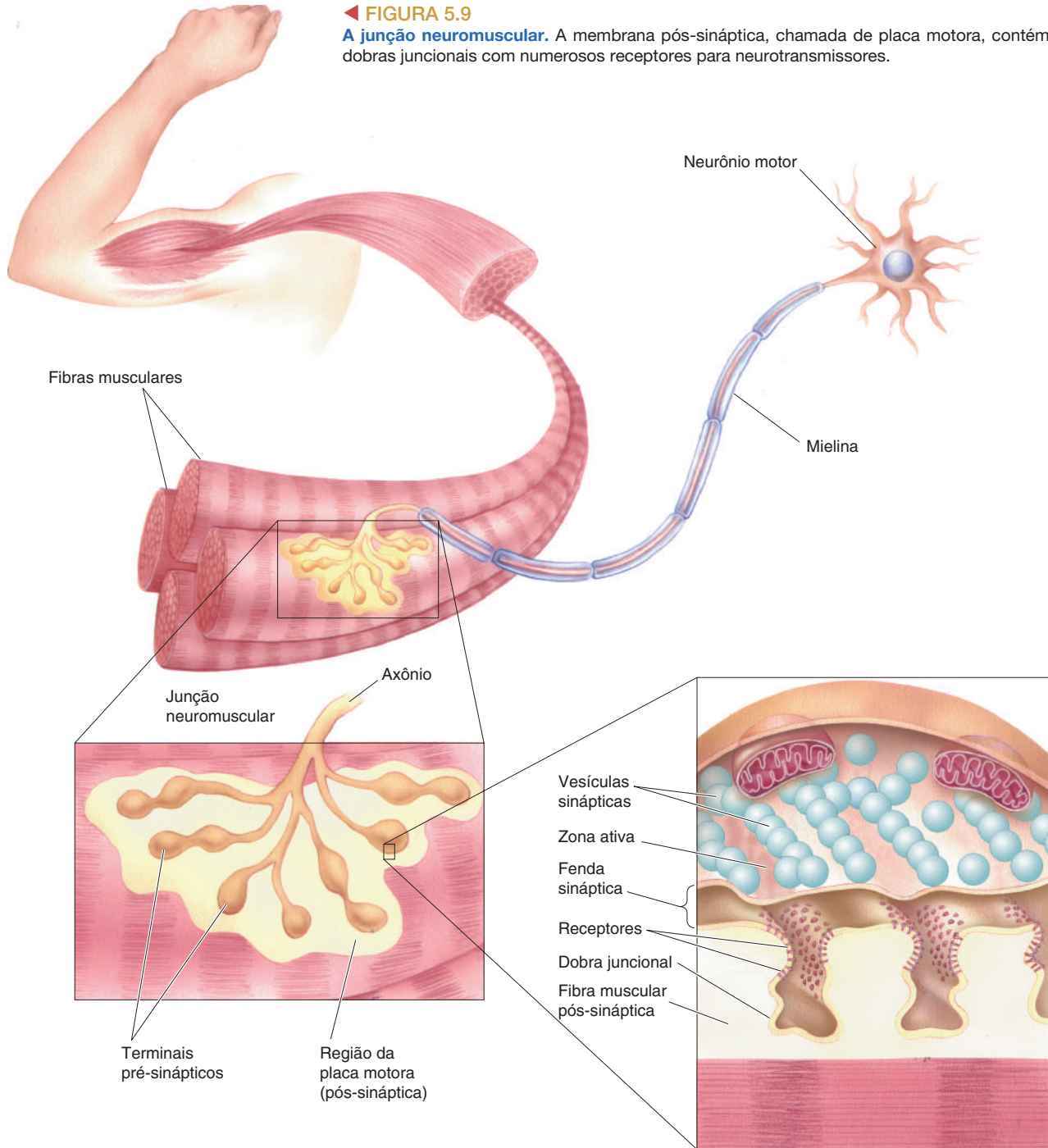
Felizmente, graças a várias décadas de pesquisa a respeito desse tópico, agora podemos compreender como muitos aspectos da transmissão sináptica podem ser executados com tanta eficiência. Aqui, apresentaremos uma visão geral dos princípios básicos. No Capítulo 6, examinaremos em maior profundidade os neurotransmissores individuais e seus modos de ação pós-sinápticos.

Neurotransmissores

Desde a descoberta da transmissão sináptica química, pesquisadores têm identificado neurotransmissores no SNC. Nossa atual compreensão é de que os principais neurotransmissores estão dentro de uma de três categorias químicas: (1) *aminoácidos*, (2) *aminas* e (3) *peptídeos* (Tabela 5.1). Alguns representantes dessas categorias são mostrados na Figura 5.10. Os neurotransmissores aminoácidos e aminas são pequenas moléculas orgânicas contendo pelo menos um átomo de nitrogênio, os quais são armazenados em vesículas sinápticas e delas liberados.

◀ FIGURA 5.9

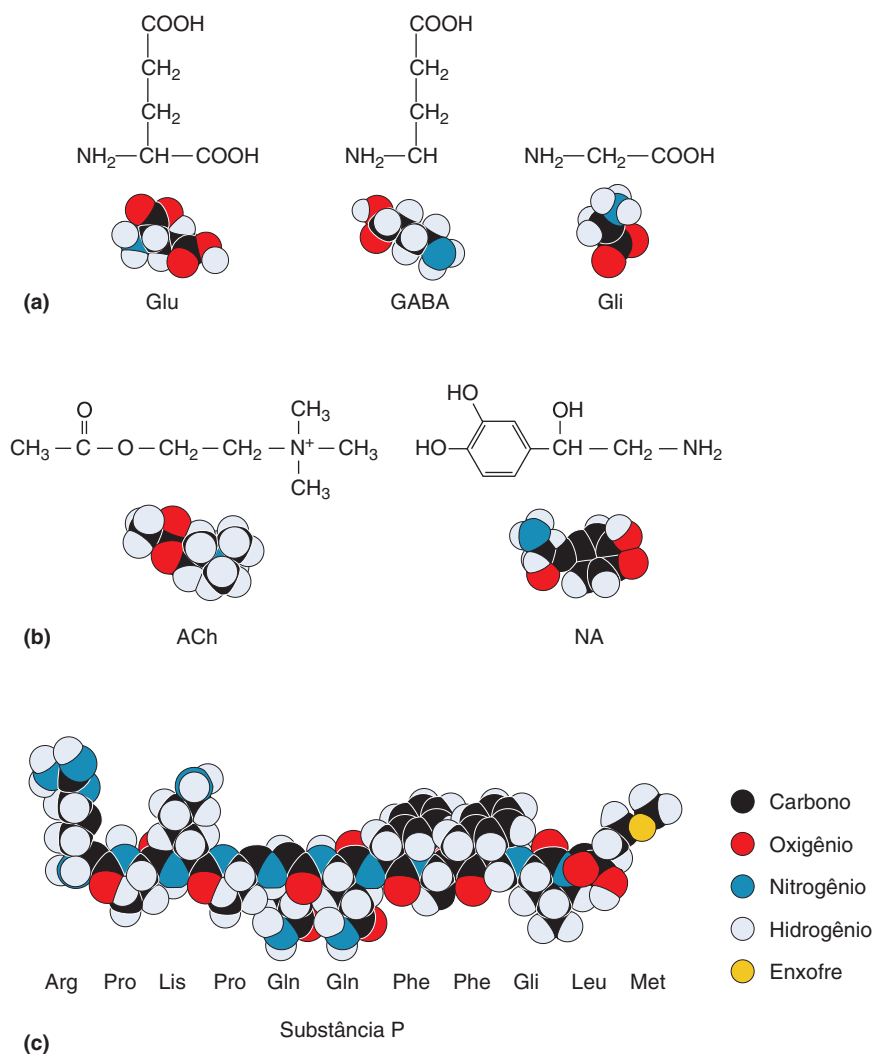
A junção neuromuscular. A membrana pós-sináptica, chamada de placa motora, contém dobras juncionais com numerosos receptores para neurotransmissores.



Os neurotransmissores peptídicos são moléculas grandes – cadeias de aminoácidos – armazenadas e liberadas de grânulos secretores. Como discutido previamente, grânulos secretores e vesículas sinápticas são frequentemente observados nos mesmos terminais axonais. Consistentemente com essa observação, é comum encontrarmos peptídeos nos mesmos terminais axonais que contêm neurotransmissores amins ou aminoácidos. Como discutiremos em breve, esses diferentes neurotransmissores serão liberados sob diferentes condições.

TABELA 5.1 Os Principais Neurotransmissores

Aminoácidos	Aminas	Peptídeos
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Acetilcolina (ACh)	Colecistocinina (CCK)
Glutamato (Glu)	Dopamina (DA)	Dinorfina
Glicina (Gli)	Adrenalina	Enkefalinas (Enk)
	Histamina	<i>N</i> -acetil-aspartil-glutamato (NAAG)
	Noradrenalina (NA)	Neuropeptídeo Y
	Serotonina (5-HT)	Somatostatina
		Substância P
		Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)
		Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)



▲ FIGURA 5.10

Neurotransmissores representativos. (a) Os neurotransmissores do tipo aminoácidos: glutamato, GABA e glicina. (b) Os neurotransmissores do tipo aminas: acetilcolina e noradrenalina. (c) O neurotransmissor peptídico substância P. (Para maiores detalhes sobre as abreviações e a estrutura química dos aminoácidos componentes da substância P, ver Figura 3.4b.)

Diferentes neurônios no SNC liberam diferentes neurotransmissores. A velocidade da transmissão varia amplamente. Formas rápidas de transmissão duram de 10 a 100 ms e, em sua maioria, são mediadas no SNC pelos aminoácidos **glutamato (Glu)**, **ácido γ -aminobutírico (GABA)** ou **glicina (Gli)**. A amina **acetilcolina (ACh)** medeia a transmissão sináptica rápida em todas as junções neuromusculares. Formas mais lentas de transmissão sináptica podem durar de centenas de milissegundos a minutos; elas podem ocorrer no SNC e na periferia, sendo mediadas por neurotransmissores de todas as três categorias.

Síntese e Armazenamento de Neurotransmissores

A transmissão sináptica química requer que neurotransmissores sejam sintetizados e estejam prontos para liberação. Diferentes neurotransmissores são sintetizados de diferentes maneiras. Por exemplo, o glutamato e a glicina estão entre os 20 aminoácidos que são os blocos de construção utilizados na síntese proteica (ver Figura 3.4b); consequentemente, eles são abundantes em todas as células do corpo, incluindo os neurônios. Em contrapartida, o GABA e as aminas são produzidos apenas pelos neurônios que os liberam. Esses neurônios contêm enzimas específicas que os sintetizam a partir de vários precursores metabólicos. As enzimas envolvidas na síntese de ambos os neurotransmissores, aminoácidos e aminas, são transportadas até o terminal axonal, e, nesse local, elas rapidamente promovem a síntese de neurotransmissores.

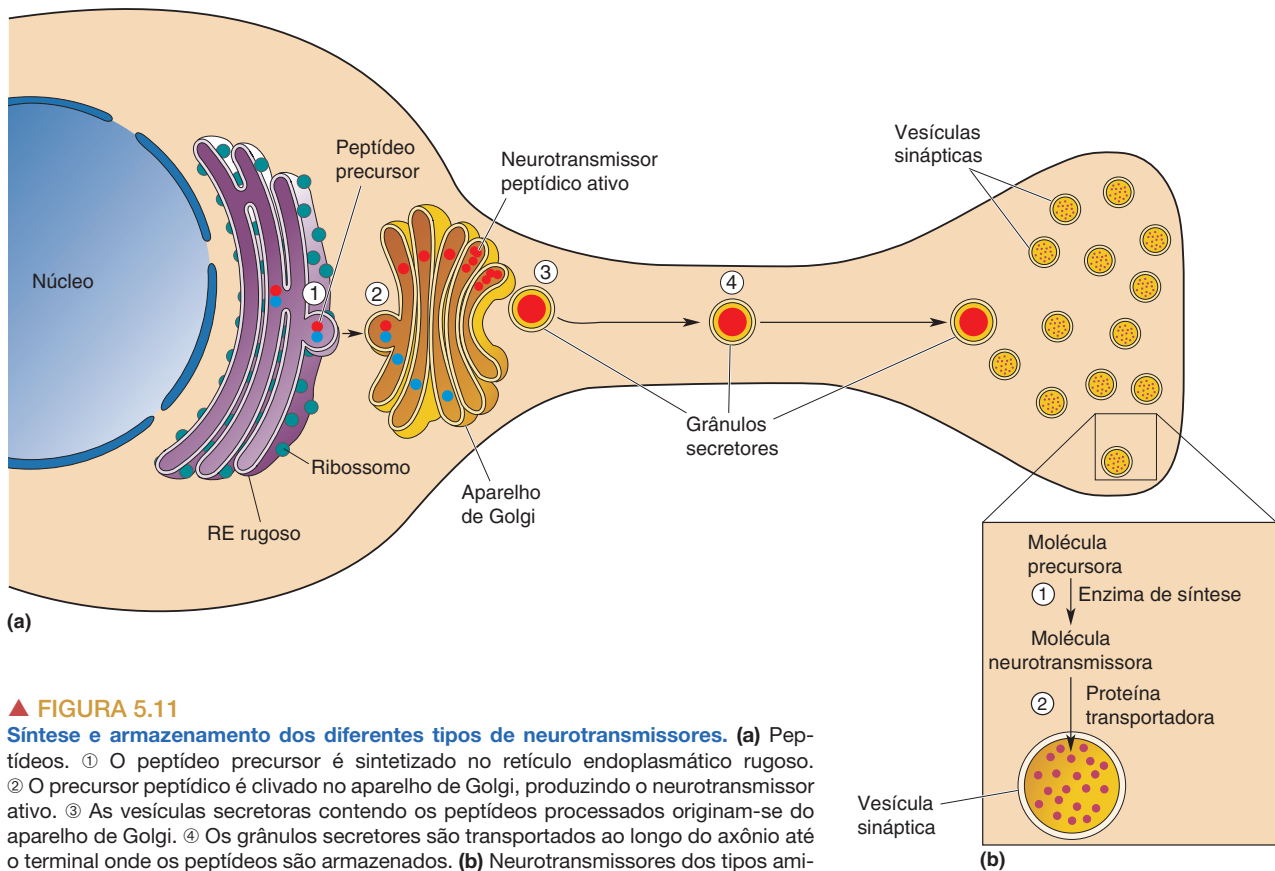
Uma vez sintetizados no citosol do terminal axonal, os neurotransmissores aminoácidos e aminas devem ser captados pelas vesículas sinápticas. Concentrar esses neurotransmissores dentro da vesícula é o trabalho dos **transportadores**, proteínas especiais embutidas na membrana vesicular.

Mecanismos bastante distintos são usados para sintetizar e armazenar peptídeos nos grânulos secretores. Como aprendemos nos Capítulos 2 e 3, os peptídeos são formados quando aminoácidos são polimerizados nos ribossomos do corpo celular. No caso dos neurotransmissores peptídicos, isso ocorre no retículo endoplasmático (RE) rugoso. Em geral, os peptídeos longos, sintetizados no retículo endoplasmático rugoso, são clivados no aparelho de Golgi, produzindo fragmentos menores, sendo um deles o neurotransmissor ativo. Os grânulos secretores contendo os peptídeos processados no aparelho de Golgi desprendem-se dessa organela e são transportados ao terminal axonal por transporte axoplasmático. A Figura 5.11 compara a síntese e o armazenamento dos neurotransmissores aminoácidos e aminas com os neurotransmissores peptídicos.

Liberação de Neurotransmissores

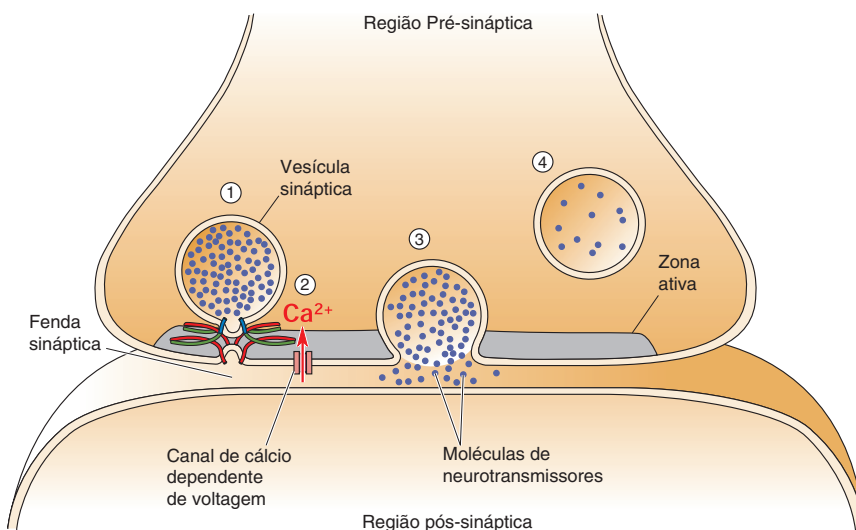
A liberação de neurotransmissores é desencadeada pela chegada de um potencial de ação ao terminal axonal. A despolarização da membrana do terminal causa a abertura de **canais de cálcio dependentes de voltagem** nas zonas ativas. Esses canais de membrana são muito similares aos canais de sódio que discutimos no Capítulo 4, exceto que eles são permeáveis ao Ca^{2+} , em vez de ao Na^+ . Há uma grande força condutora impulsionando o Ca^{2+} para o interior. Lembre-se que a concentração interna de cálcio – $[\text{Ca}^{2+}]_i$ – em repouso é muita baixa, apenas 0,0002 mM; portanto, o Ca^{2+} inundará o citoplasma dos terminais axonais assim que os canais sejam abertos. A elevação resultante na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é o sinal que causa a liberação dos neurotransmissores da vesícula sináptica.

As vesículas liberam seus conteúdos por um processo denominado **exocitose**. A membrana da vesícula sináptica funde-se com a membrana pré-sináptica nas zonas ativas, permitindo que o conteúdo da vesícula seja derramado na fenda sináptica (Figura 5.12). Os estudos com sinapses gigantes do sistema nervoso de lula mostraram que a exocitose pode ocorrer muito rapidamente,



▲ FIGURA 5.11

Síntese e armazenamento dos diferentes tipos de neurotransmissores. **(a)** Peptídeos. ① O peptídeo precursor é sintetizado no retículo endoplasmático rugoso. ② O precursor peptídico é clivado no aparelho de Golgi, produzindo o neurotransmissor ativo. ③ As vesículas secretoras contendo os peptídeos processados originam-se do aparelho de Golgi. ④ Os grânulos secretores são transportados ao longo do axônio até o terminal onde os peptídeos são armazenados. **(b)** Neurotransmissores dos tipos aminoácidos e amina. ① As enzimas convertem moléculas precursoras em neurotransmissores no citosol. ② Os transportadores proteicos carregam os neurotransmissores para dentro da vesícula sináptica no terminal axonal, onde ficam armazenados.



▲ FIGURA 5.12

A liberação de neurotransmissores por exocitose. ① A vesícula carregada com neurotransmissor, em resposta ao ② influxo de Ca^{2+} através de canais dependentes de voltagem, ③ libera seu conteúdo na fenda sináptica pela fusão da membrana vesicular com a membrana pré-sináptica, e, por fim, ④ é reciclada por um processo de endocitose.

em 0,2 ms após o influxo de Ca^{2+} no terminal. As sinapses em mamíferos, as quais geralmente ocorrem em temperaturas mais altas, são ainda mais rápidas. A exocitose é rápida porque o Ca^{2+} entra precisamente nas zonas ativas, onde as sinapses estão prontas e esperando para liberar seus conteúdos. Neste “microdomínio” local que cerca a zona ativa, o cálcio pode alcançar concentrações relativamente altas (maiores que 0,01 mM).

O mecanismo pelo qual a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ estimula a exocitose tem estado sob investigação intensa. A velocidade da liberação de neurotransmissores sugere que as vesículas envolvidas já estejam “atracadas” nas zonas ativas. Acredita-se que o ancoramento envolva interações entre proteínas da membrana vesicular e da membrana da célula pré-sináptica na zona ativa (Quadro 5.3). Na presença de aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$, essas proteínas alteram suas conformações, de modo que as bicamadas lipídicas das membranas vesicular e pré-sináptica se fundam, formando um poro que permite que o neurotransmissor escape para a fenda sináptica. A abertura desse poro de fusão exocítica continua a se expandir até que a membrana vesicular esteja completamente incorporada à membrana pré-sináptica (Figura 5.13). A membrana vesicular é posteriormente recuperada por um processo de **endocitose**, e a vesícula reciclada é recarregada com neurotransmissor (ver Figura 5.12). Durante os períodos de estimulação prolongada, as vesículas são mobilizadas a partir de um estoque de vesículas que está ligado ao citoesqueleto do terminal axonal. A liberação dessas vesículas do citoesqueleto e seu ancoramento às zonas ativas também são dependentes da elevação da $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Os grânulos secretores também liberam neurotransmissores peptídicos por exocitose, de uma maneira dependente de cálcio, mas comumente fora das zonas ativas. Como os sítios de exocitose dos grânulos localizam-se à distância dos sítios de influxo de Ca^{2+} , os neurotransmissores peptídicos normalmente não são liberados em resposta a cada potencial de ação que chega ao terminal. Em vez disso, a liberação de peptídeos geralmente requer uma série de alta frequência de potenciais de ação, de forma que a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ através do terminal possa atingir os níveis exigidos para a liberação longe das zonas ativas. Diferentemente da liberação rápida de neurotransmissores como os aminoácidos e as aminas, a liberação dos peptídeos é um processo vagaroso, levando 50 ms ou mais.

Receptores para Neurotransmissores e seus Sistemas Efetores

Os neurotransmissores liberados dentro da fenda sináptica afetam os neurônios pós-sinápticos por se ligarem a proteínas receptoras específicas que estão embutidas nas densidades pós-sinápticas. A ligação do neurotransmissor ao receptor é como inserir uma chave em uma fechadura: isso causa uma mudança conformacional na proteína, e esta, então, pode funcionar diferentemente. Embora haja bem mais de 100 diferentes receptores para neurotransmissores, eles podem ser divididos em dois tipos: canais iônicos ativados por neurotransmissores e receptores acoplados a proteínas G.

Canais Iônicos Ativados por Transmissores. Receptores conhecidos como **canais iônicos ativados por transmissores** são proteínas transmembrana, compostas por quatro ou cinco subunidades, que, juntas, formam um poro entre elas (Figura 5.14). Na ausência do neurotransmissor, o poro do receptor está frequentemente fechado. Quando o neurotransmissor se liga a sítios específicos na região extracelular do canal, ele induz uma mudança conformacional – uma delicada torção das subunidades –, a qual, em microssegundos, causa a abertura do poro. A consequência funcional depende de quais íons podem atravessar o poro.



QUADRO 5.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Como Laçar* uma Vesícula

Levaduras são organismos unicelulares apreciados por fazerem a massa crescer e fermentarem o suco de uva para produzir o vinho. Notavelmente, essas humildes leveduras têm algumas similaridades com as sinapses químicas em nosso encéfalo. Pesquisas recentes mostram que as proteínas que controlam a secreção em leveduras e em sinapses apresentam apenas pequenas diferenças. Aparentemente, essas moléculas são tão úteis que têm sido conservadas ao longo de mais de um bilhão de anos de evolução e estão presentes em todas as células eucarióticas.

O artifício para uma rápida função sináptica é disponibilizar vesículas cheias de neurotransmissores no lugar exato – a membrana pré-sináptica – e, então, fazê-las fundir no momento certo, quando o potencial de ação causa um alto pulso na concentração de Ca^{2+} no citosol. Esse processo de exocitose é um tipo especial de uma atividade celular mais geral, o *tráfego de membranas*. As células têm muitos tipos de membranas, incluindo as que delimitam a própria célula, a membrana nuclear, o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi e vários tipos de vesículas. Para evitar o caos intracelular, cada uma dessas membranas é movimentada e distribuída para locais específicos dentro da célula. Após a distribuição, um tipo de membrana frequentemente deve fundir-se com outro tipo. Uma maquinaria molecular comum foi desenvolvida para a distribuição e a fusão de todas essas membranas, e pequenas variações nessas moléculas determinam como e quando o tráfego de membranas ocorrerá.

A ligação e a fusão específicas de membranas parecem depender de uma família de proteínas, denominadas SNARE,** as quais foram inicialmente encontradas em leveduras. SNARE é um acrônimo bastante complexo para definir aqui, mas o nome (no inglês) define perfeitamente a função dessas proteínas: proteínas SNARE permitem a uma membrana laçar outra proteína. Cada proteína SNARE tem uma terminação lipofílica, que se encontra embutida na membrana, e outra extremidade projetando-se para o citosol. As vesículas possuem “v-SNAREs”, e as membranas plasmáticas possuem “t-SNAREs” (o t vem do inglês, *target*, que significa alvo, referindo-se à membrana que é alvo das vesículas). As extremidades citosólicas desses dois tipos complementares de SNAREs podem se ligar firmemente uma à outra, permitindo que a vesícula fique atracada firmemente à membrana pré-sináptica e somente a ela (Figura A).

Embora os complexos de proteínas v-SNAREs e t-SNAREs formem a principal conexão entre vesículas e membranas-alvo, um grande e malcompreendido arranjo de outras proteínas pré-sinápticas se grudam ao complexo SNARE. Não conhecemos a função de todas elas, mas a *sinaptotagmina*, uma proteína vesicular, é um sensor crítico de Ca^{2+} que

rapidamente inicia a fusão vesicular e, portanto, a liberação de neurotransmissores. Na membrana pré-sináptica, os canais de Ca^{2+} podem formar parte do complexo de ancoramento. Como os canais de Ca^{2+} estão muito próximos às vesículas ancoradas, o influxo de Ca^{2+} pode iniciar a liberação de neurotransmissores com uma velocidade surpreendente – cerca de 60 μs em uma sinapse de mamíferos à temperatura corporal. O SNC tem muitas variedades de sinaptotagminas, incluindo uma que é especializada para transmissão sináptica excepcionalmente rápida.

Há um longo caminho a percorrer antes de compreendermos todas as moléculas envolvidas na transmissão sináptica. Enquanto isso, podemos contar com as leveduras para fornecer um delicioso alimento (e bebida) para o cérebro, para estimular o pensamento.

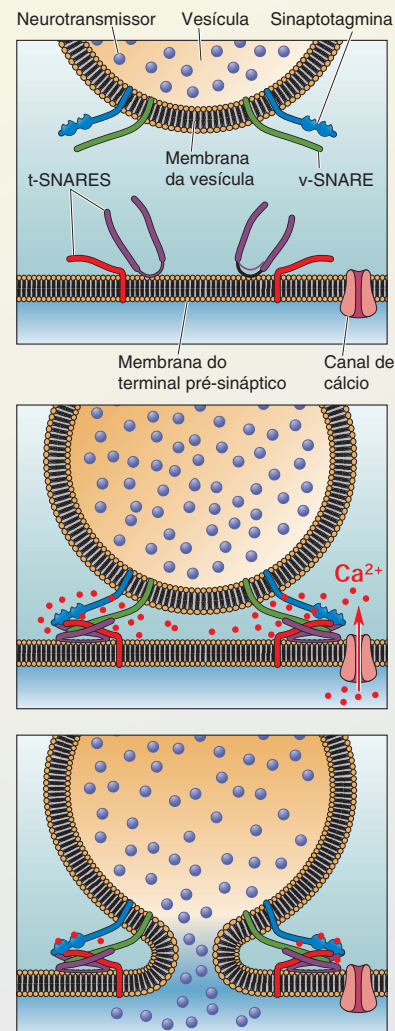


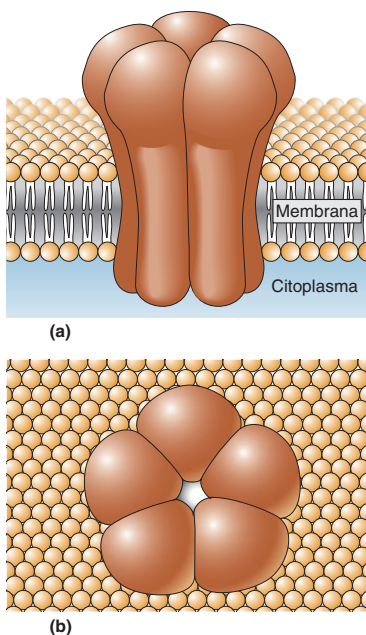
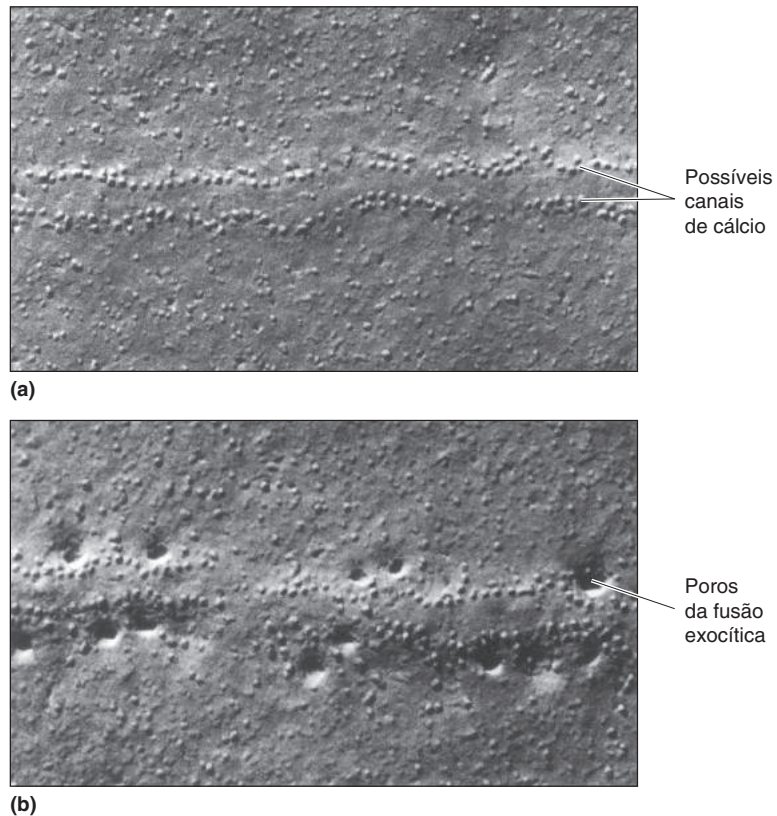
Figura A
Proteínas SNARE e fusão vesicular.

*N. de T. O título original deste quadro, “How to SNARE a vesicle”, fazia um trocadilho, aqui perdido, entre a sigla SNARE e o verbo inglês *to snare*, que significa atracar (uma embarcação) ou prender alguma coisa por meio de uma armadilha ou laço.

**N. de T. SNARE significa receptor para SNAP; SNAP significa proteína solúvel acessória do NSF (do Inglês, *soluble NSF attachment protein*); por sua vez, NSF refere-se a um fator proteico envolvido na exocitose, que é inibido por *N*-etilmaleimida (do Inglês, *N-ethylmaleimide-sensitive factor*). Os nomes de proteínas podem ser como as bonecas russas babushka, em que um nome esconde outro, que esconde mais outro, e assim por diante.

► FIGURA 5.13

Uma visão panorâmica, do “ponto de vista dos receptores”, da liberação de neurotransmissores. (a) Visão da superfície extracelular da zona ativa na junção neuromuscular de uma rã. Acredita-se que as partículas sejam canais de cálcio. (b) O terminal pré-sináptico foi estimulado a liberar neurotransmissores. Os poros da fusão exocítica ocorrem onde as vesículas sinápticas se fundem com a membrana pré-sináptica e liberam seus conteúdos. (Fonte: Heuser e Reese, 1973.)



▲ FIGURA 5.14

A estrutura de um canal iônico ativado por neurotransmissor. (a) Visão lateral de um canal iônico ativado por ACh. (b) Visão superior do canal, mostrando o poro ao centro de cinco subunidades.

Os canais iônicos ativados por transmissores geralmente não apresentam o mesmo grau de seletividade iônica que os canais iônicos dependentes de voltagem. Por exemplo, os canais iônicos regulados por ACh na junção neuromuscular são permeáveis a ambos Na^+ e K^+ . Ainda assim, como regra, se os canais abertos forem permeáveis ao Na^+ , o efeito resultante será a despolarização da membrana da célula pós-sináptica, que deixa de estar no potencial de repouso (Quadro 5.4). Uma vez que isso tende a trazer o potencial de membrana para o limiar de geração do potencial de ação, o efeito é denominado *excitatório*. A despolarização transitória do potencial da membrana pós-sináptica causada pela liberação de neurotransmissor é denominada **potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)** (Figura 5.15). A ativação sináptica de canais iônicos abertos por acetilcolina e por glutamato causa PEPSs.

Se os canais ativados por transmissores são permeáveis ao Cl^- , o efeito final será de hiperpolarização da célula pós-sináptica (uma vez que o potencial de equilíbrio do cloreto é comumente negativo; ver Capítulo 3). Como a hiperpolarização tende a levar o potencial de membrana para longe do limiar de geração do potencial de ação, o efeito é denominado *inibitório*. A hiperpolarização transitória do potencial de membrana pós-sináptico causada pela liberação de neurotransmissor pela pré-sinapse é denominada **potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)** (Figura 5.16). A ativação sináptica de canais iônicos abertos por glicina ou GABA causa um PIPS. Discutiremos PEPS e PIPS mais detalhadamente em breve, quando analisarmos os princípios da integração sináptica.

Receptores Acoplados a Proteínas G. A transmissão rápida nas sinapses químicas é mediada por neurotransmissores aminoácidos ou aminas agindo diretamente em canais iônicos. Entretanto, todos os três tipos de neurotransmissores, agindo em **receptores acoplados a proteínas G**, podem gerar ações



QUADRO 5.4 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Potenciais de Inversão

No Capítulo 4, vimos que quando os canais de sódio regulados por voltagem abrem durante o potencial de ação, o Na^+ entra na célula, levando à despolarização rápida do potencial de membrana até que ele se aproxime do potencial de equilíbrio do sódio, E_{Na} , cerca de 40 mV. Diferentemente dos canais dependentes de voltagem, entretanto, muitos canais iônicos ativados por neurotransmissores não são permeáveis a um único tipo de íon. Por exemplo, os canais iônicos regulados por ACh na junção neuromuscular são permeáveis a ambos Na^+ e K^+ . Discutiremos as consequências funcionais da ativação desses canais.

No Capítulo 3, aprendemos que o potencial de membrana (V_m) pode ser calculado utilizando-se a equação de Goldman, a qual leva em conta as permeabilidades relativas da membrana a cada um dos diversos íons (ver Quadro 3.3). Se a membrana fosse igualmente permeável ao Na^+ e ao K^+ , como aconteceria se muitos canais iônicos dependentes de ACh ou glutamato estivessem abertos, então o V_m teria um valor entre E_{Na} e E_{K} , cerca de 0 mV. Portanto, a corrente iônica fluiria através dos canais em uma direção que leva o potencial para perto de 0 mV. Se o potencial de membrana fosse < 0 mV antes da aplicação da ACh, como geralmente é o caso, a direção do fluxo da corrente resultante através dos canais iônicos dependentes de ACh seria para *dentro*, causando a despolarização. Entretanto, se o potencial de membrana fosse > 0 mV antes da aplicação da ACh, a direção do fluxo da corrente resultante seria para *fora*, fazendo o potencial de membrana se tornar menos positivo.

O fluxo da corrente iônica em diferentes potenciais de membrana pode ser plotado em um gráfico, como mostrado na Figura A. Esse tipo de gráfico é chamado de *gráfico I-V* (e no que se refere à corrente iônica e V à voltagem da membrana). O valor crítico do potencial de membrana, no qual o sentido do fluxo da corrente se inverte, é chamado de *potencial de inversão*. No caso mostrado, o potencial de inversão seria de 0 mV. A determinação experimental de um potencial de inversão, portanto, ajuda a identificar os tipos de íons aos quais a membrana é permeável.

Se, ao modificar a permeabilidade relativa da membrana a diferentes íons, um neurotransmissor levar o V_m para um valor

mais positivo em relação ao limiar do potencial de ação, esse neurotransmissor é denominado excitatório. Como regra, os neurotransmissores que abrem canais de Na^+ são excitatórios. Se um neurotransmissor leva o V_m para um valor mais negativo em relação ao limiar do potencial de ação, a ação do neurotransmissor seria denominada inibitória. Os neurotransmissores que abrem canais permeáveis ao Cl^- tendem a ser inibitórios, como são os neurotransmissores que abrem canais permeáveis somente ao K^+ .

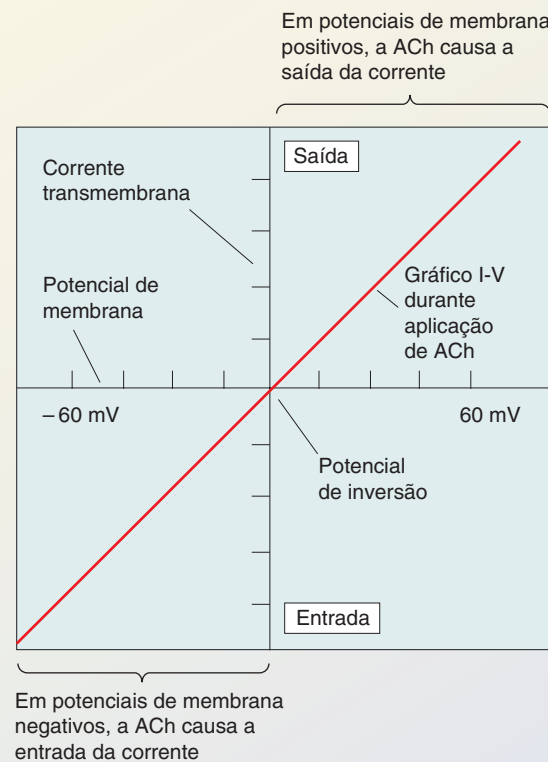


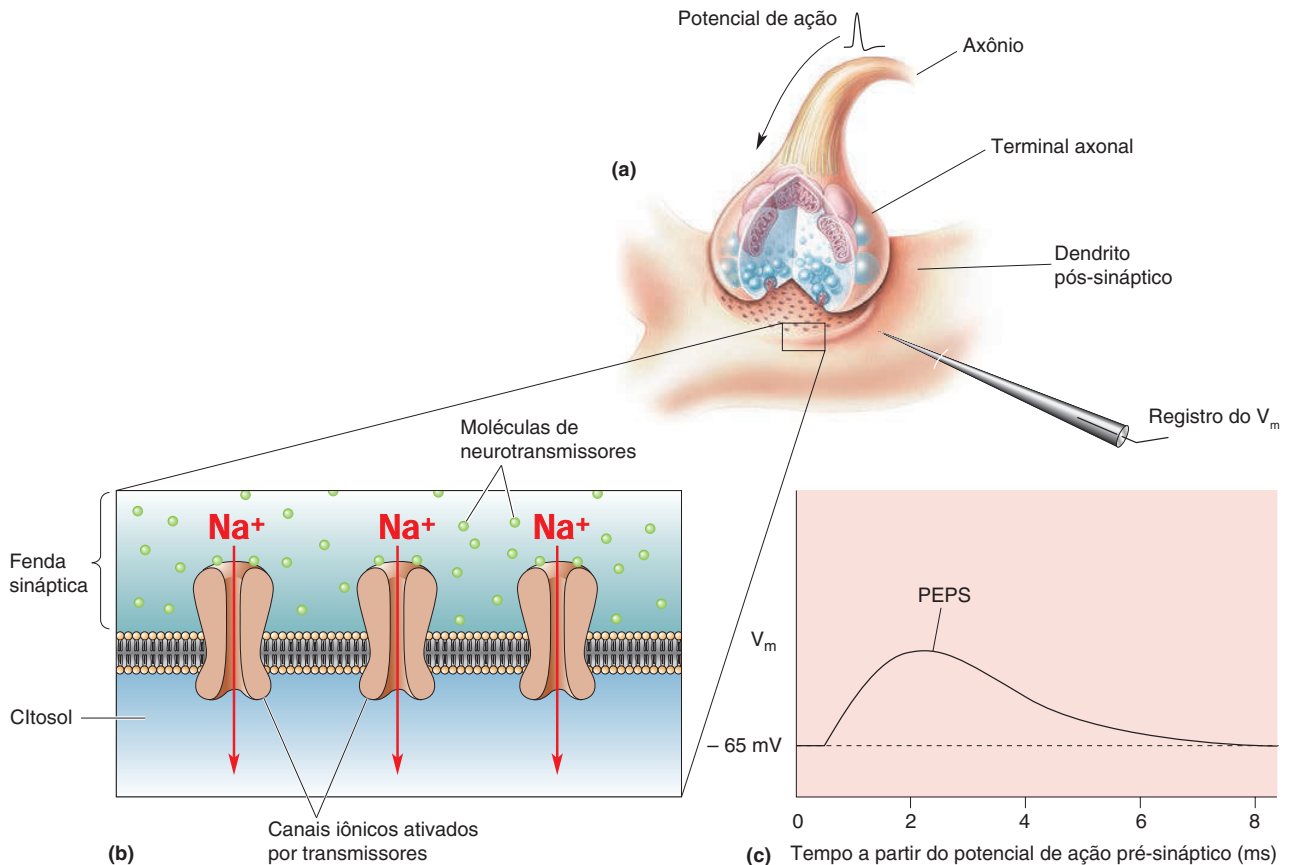
Figura A

pós-sinápticas mais lentas, mais duradouras e muito mais diversificadas. Esse tipo de ação do neurotransmissor envolve três passos:

1. O neurotransmissor liga-se ao receptor na membrana pós-sináptica.
2. O receptor proteico ativa pequenas proteínas, denominadas **proteínas G**,* as quais se movem livremente ao longo da face intracelular da membrana pós-sináptica.
3. As proteínas G ativadas, por sua vez, ativam proteínas efetoras.

As proteínas efetoras podem ser canais iônicos (ativados por proteínas G) presentes na membrana (Figura 5.17a), ou podem ser enzimas que sintetizam moléculas, denominadas **segundos mensageiros**, que se difundem para

*N. de T. As proteínas "G" são assim denominadas pelo fato de se ligarem aos nucleotídeos GTP e GDP (sendo também moduladas por eles). Mais detalhes serão discutidos no Capítulo 6.

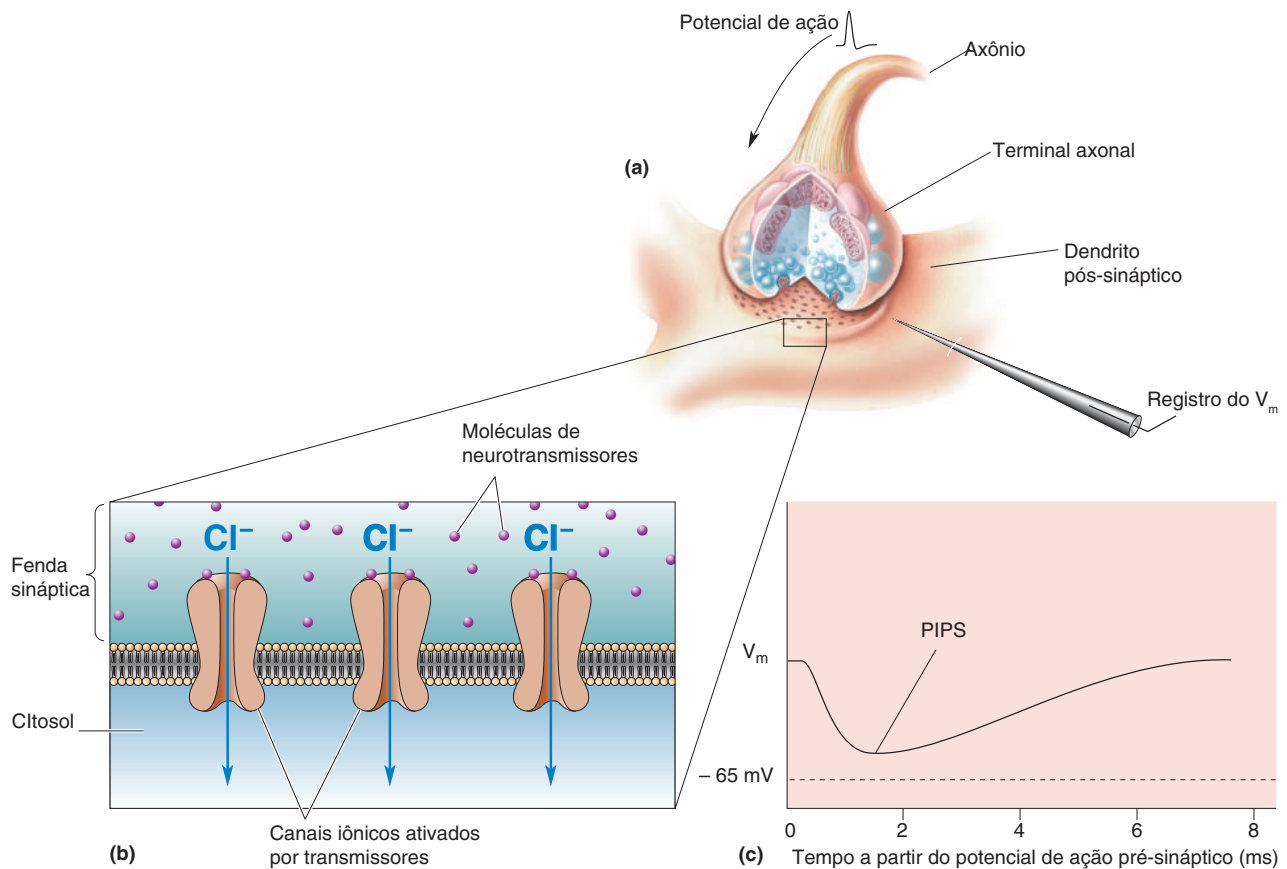


▲ FIGURA 5.15

A geração de um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). (a) Um potencial de ação chegando ao terminal pré-sináptico causa liberação do neurotransmissor. (b) As moléculas ligam-se a canais iônicos ativados por esse transmissor na membrana pós-sináptica. Se o Na^+ entra no terminal pós-sináptico através dos canais abertos, a membrana despolariza. (c) A mudança resultante no potencial de membrana (V_m), registrada pelo microeletrodo na célula, é o PEPS.

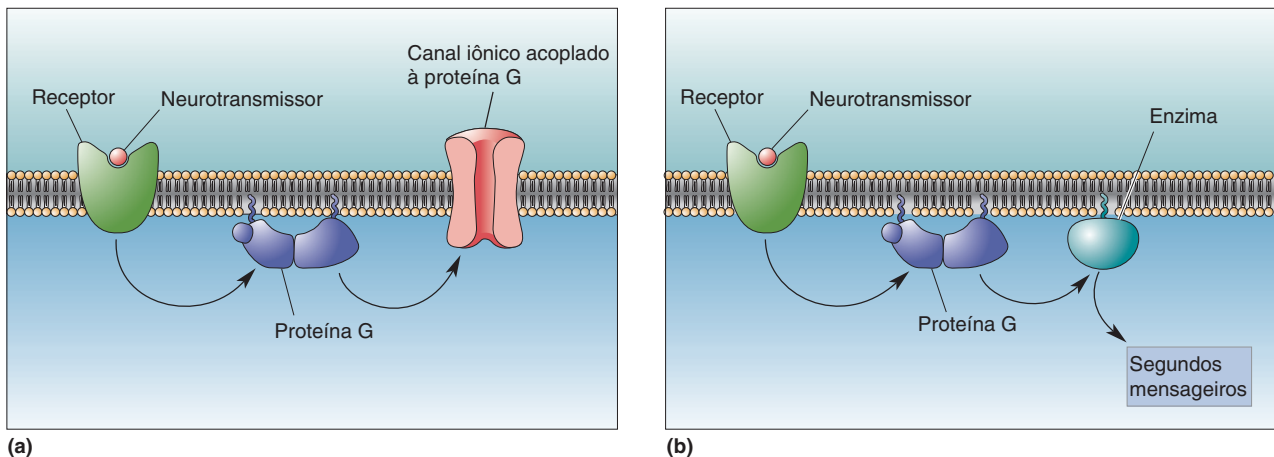
o citosol (Figura 5.17b). Os segundos mensageiros podem ativar enzimas adicionais no citosol que, por sua vez, podem regular canais iônicos e alterar o metabolismo celular. Devido aos receptores acoplados a proteínas G poderem desencadear uma variedade de efeitos metabólicos, eles são muitas vezes denominados **receptores metabotrópicos**.

No Capítulo 6, discutiremos mais detalhadamente os diferentes neurotransmissores, seus receptores e seus efetores. O leitor deve estar ciente, entretanto, de que o mesmo neurotransmissor pode ter diferentes ações pós-sinápticas, dependendo de qual receptor ele vai ativar. Um exemplo é o efeito da acetilcolina no coração e nos músculos esqueléticos. A acetilcolina diminui as contrações rítmicas do coração por causar uma lenta hiperpolarização das células musculares cardíacas. Em contrapartida, no músculo esquelético, a acetilcolina induz a contração por causar uma rápida despolarização das fibras musculares. Essas diferentes ações são explicadas pelos diferentes receptores envolvidos. No coração, o receptor metabotrópico da acetilcolina é acoplado, por uma proteína G, a um canal de potássio. A abertura do canal de potássio hiperpolariza a fibra muscular cardíaca e reduz a taxa de disparo dos potenciais de ação. No músculo esquelético, o receptor é um canal iônico ativado pela acetilcolina e permeável ao Na^+ . A abertura desse canal despolariza as fibras musculares e as torna mais excitáveis.



▲ FIGURA 5.16

A geração de um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). (a) Um potencial de ação chegando ao terminal pré-sináptico causa a liberação do neurotransmissor. (b) As moléculas ligam-se a canais iônicos ativados por esse transmissor na membrana pós-sináptica. Se o Cl^- entra na célula pós-sináptica através dos canais abertos, a membrana tornar-se-á hiperpolarizada. (c) A mudança resultante no potencial de membrana (V_m), registrado pelo microeletrodo na célula, é o PIPS.



▲ FIGURA 5.17

Ações de neurotransmissores em receptores acoplados a proteínas G. A ligação do neurotransmissor ao receptor leva à ativação de proteínas G. As proteínas G ativadas, por sua vez, ativam proteínas efetoras, as quais podem ser (a) canais iônicos ou (b) enzimas que geram segundos mensageiros intracelulares.

Autorreceptores. Além de fazerem parte da densidade pós-sináptica, os receptores para neurotransmissores são comumente encontrados na membrana do terminal axonal pré-sináptico. Os receptores pré-sinápticos que são sensíveis aos neurotransmissores liberados no próprio terminal pré-sináptico são denominados **autorreceptores**. Em geral, os autorreceptores são receptores acoplados a proteínas G que estimulam a formação de segundos mensageiros. As consequências da ativação desses receptores variam, mas um efeito comum é a inibição da liberação de neurotransmissores e, em alguns casos, da síntese de neurotransmissores. Isso permite que o terminal pré-sináptico regule a si próprio. Os autorreceptores parecem funcionar como um tipo de válvula de segurança, a fim de reduzir a liberação quando a concentração de neurotransmissores atinge valores muito altos no terminal pré-sináptico.

Reciclagem e Degradação de Neurotransmissores

Uma vez que os neurotransmissores liberados tenham interagido com receptores pós-sinápticos, eles devem ser removidos da fenda sináptica para permitir um novo ciclo de transmissão sináptica. Uma maneira de isso acontecer é por simples difusão das moléculas de neurotransmissor através do líquido extracelular para longe das sinapses. Entretanto, para a maioria dos neurotransmissores dos tipos aminoácidos e aminas, a difusão é auxiliada por sua recaptação para dentro do terminal pré-sináptico. A recaptação ocorre por ação de transportadores proteicos específicos para neurotransmissores presentes na membrana pré-sináptica. Uma vez dentro do citosol do terminal, os neurotransmissores podem ser recarregados nas vesículas sinápticas ou degradados por enzimas, sendo seus produtos reciclados. Transportadores de neurotransmissores também existem nas membranas da glia, que envolvem a sinapse e auxiliam na remoção de neurotransmissores da fenda sináptica.*

A ação do neurotransmissor também pode ser terminada por degradação enzimática na própria fenda sináptica. É assim que a acetilcolina é removida da junção neuromuscular, por exemplo. A enzima acetilcolinesterase (AChE) é depositada na fenda pelas células musculares. A AChE cliva a molécula de acetilcolina, deixando-a inativa.

A importância da remoção dos neurotransmissores da fenda sináptica não deve ser subestimada. Na junção neuromuscular, por exemplo, uma ininterrupta exposição a altas concentrações de acetilcolina leva, após vários segundos, a um processo denominado *dessensibilização*, no qual os canais ativados pelo neurotransmissor se fecham, apesar da contínua presença de acetilcolina. Esse estado dessensibilizado pode persistir por muitos segundos, mesmo depois de o neurotransmissor ser removido. A rápida degradação da acetilcolina pela acetilcolinesterase normalmente evita a ocorrência da dessensibilização. Entretanto, se essa enzima for inibida, como acontece pela ação de vários dos chamados gases dos nervos, utilizados como armas químicas de guerra, os receptores para acetilcolina tornar-se-ão dessensibilizados, e a transmissão na junção neuromuscular falhará.

Neurofarmacologia

Cada um dos passos da transmissão sináptica que discutimos até agora – síntese de neurotransmissores, carregamento das vesículas, exocitose, ligação e ativação de receptores, recaptação e degradação – é de natureza química e, portanto, pode ser afetado por fármacos específicos e toxinas (Quadro 5.5). O estudo dos efeitos dos fármacos no tecido nervoso é chamado de **neurofarmacologia**.

*N. de T. O papel da glia, particularmente dos astrócitos, na captação e na reciclagem do glutamato e do GABA é absolutamente essencial. Na verdade, o terminal pré-sináptico é que parece ter um papel auxiliar nessa atividade.



QUADRO 5.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Bactérias, Aranhas, Cobras e Pessoas

O que a bactéria *Clostridium botulinum*, as aranhas viúvas-negras, as cobras e as pessoas têm em comum? Todas elas produzem toxinas que atacam a transmissão sináptica química que ocorre na junção neuromuscular. O botulismo é causado por vários tipos de neurotoxinas botulínicas que são produzidas pelo crescimento do *C. botulinum* em alimentos enlatados inadequadamente. (O nome vem da palavra latina *botulus*, que significa linguiça, indicando que a doença inicialmente era associada à carne malpreservada nesse produto.) As toxinas botulínicas são potentes bloqueadores da transmissão neuromuscular; tem sido estimado que cerca de 10 moléculas dessas toxinas sejam suficientes para bloquear uma sinapse colinérgica. As toxinas botulínicas são enzimas extraordinariamente específicas que destroem algumas das proteínas SNARE nos terminais pré-sinápticos, proteínas estas que são críticas para a liberação de neurotransmissores (ver Quadro 5.3). A ação específica dessas toxinas fez delas importantes instrumentos na pesquisa inicial sobre SNAREs.

O veneno da aranha viúva-negra, embora apresente um mecanismo de ação diferente, também exerce efeitos fatais, afetando a liberação de neurotransmissores (Figura A). O veneno contém a latrotoxina, a qual inicialmente aumenta e depois elimina a liberação de ACh na junção neuromuscular. Um exame com microscopia eletrônica das sinapses envenenadas com o veneno da viúva-negra revela que os terminais axonais encontram-se inchados e perderam as vesículas sinápticas. A ação da latrotoxina, uma molécula proteica, não é completamente entendida. O veneno se liga com proteínas do meio extracelular da membrana pré-sináptica e forma um poro que despolariza o terminal, permitindo que o Ca^{2+} entre e desencadeie uma rápida e completa depleção do neurotransmissor. Em alguns casos, o veneno pode induzir a liberação de neurotransmissor mesmo sem a necessidade de Ca^{2+} , talvez por interagir diretamente com as proteínas da liberação de neurotransmissores.

A picada de uma cobra da ilha de Taiwan também resulta no bloqueio da transmissão neuromuscular em sua vítima, por outro mecanismo. Um dos compostos ativos do veneno da cobra, chamado de α -bungarotoxina, é um peptídeo que

se liga fortemente aos receptores colinérgicos nicotínicos pós-sinápticos, e sua remoção leva dias. Entretanto, frequentemente não há tempo hábil para sua remoção, uma vez que o veneno impede a ativação de receptores nicotínicos pela ACh, de forma que causa a paralisia da musculatura respiratória das vítimas.

Nós, seres humanos, já produzimos uma grande quantidade de substâncias químicas que “envenenam” a transmissão sináptica na junção neuromuscular. Originalmente motivado pela pesquisa de armas químicas, esse esforço levou ao desenvolvimento de uma nova classe de compostos, chamados de *organofosforados*. Esses compostos são inibitórios irreversíveis da AChE e, por prevenir a degradação da ACh, eles causam o acúmulo desta e provavelmente matam as vítimas por causarem a dessensibilização dos receptores colinérgicos. Hoje, os organofosforados são utilizados como inseticidas, como o paration, e são tóxicos para seres humanos quando em altas doses.



Figura A
Aranhas viúvas-negras. (Fonte: Matthews, 1995, p. 174.)

Anteriormente, mencionamos que gases dos nervos podem interferir com a transmissão sináptica na junção neuromuscular por inibirem a acetilcolinesterase. Essa interferência representa um tipo de ação farmacológica em que os fármacos inibem a função normal de proteínas específicas envolvidas na transmissão sináptica; esses fármacos são chamadas de **inibitórios**. Os inibitórios dos receptores para neurotransmissores, denominados **antagonistas de receptores**, ligam-se aos receptores e bloqueiam (antagonizam) a ação normal do transmissor. Um exemplo de um antagonista de receptor é o curare, um veneno utilizado na ponta das flechas de indígenas sul-americanos para paralisar suas presas. O curare liga-se firmemente aos receptores de acetilcolina nas células do músculo esquelético e bloqueia a ação da acetilcolina, impedindo, portanto, a contração muscular.

Outros fármacos se ligam a receptores, mas, em vez de inibi-los, eles mimetizam a ação dos neurotransmissores que existem naturalmente. Esses fármacos são denominadas **agonistas de receptores**. Um exemplo de agonista de receptor é a nicotina, um derivado da planta do tabaco. A nicotina liga-se e ativa

receptores de acetilcolina no músculo esquelético. De fato, os canais iônicos ativados por acetilcolina no músculo são também chamados de **receptores colinérgicos nicotínicos**, para distingui-los de outros receptores de acetilcolina, como os do coração, que não são ativados por nicotina. Há também receptores colinérgicos nicotínicos no SNC, e eles estão envolvidos nos efeitos de dependência ao uso do fumo.

A imensa complexidade química da transmissão sináptica a torna especialmente suscetível a um corolário médico da “lei de Murphy”, a qual estabelece que “se um processo fisiológico pode dar errado, ele dará errado”. Quando a transmissão sináptica vai mal, o sistema nervoso funciona mal. Acredita-se que defeitos na neurotransmissão podem estar na base de um grande número de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. A boa notícia é que, graças ao nosso crescente conhecimento da neurofarmacologia da transmissão sináptica, os clínicos dispõem de fármacos novos e cada vez mais efetivos para o tratamento desses distúrbios e transtornos. No Capítulo 22, discutiremos a base sináptica de alguns transtornos psiquiátricos e seus tratamentos neurofarmacológicos.

OS PRINCÍPIOS DA INTEGRAÇÃO SINÁPTICA

A maioria dos neurônios do SNC recebe milhares de sinais sinápticos de entrada que ativam combinações diferentes de canais iônicos regulados por neurotransmissores e receptores acoplados a proteínas G. O neurônio pós-sináptico integra todo esse complexo de sinais iônicos e químicos para produzir uma simples forma de sinal de resposta ou saída: potenciais de ação. A transformação de muitos sinais sinápticos de entrada em um único sinal neuronal de saída constitui uma computação neural. O encéfalo executa bilhões de computações neurais a cada segundo de nossas vidas. Como primeiro passo para compreendermos como as computações neurais são executadas, estudaremos os princípios básicos da integração sináptica. A **integração sináptica** é o processo pelo qual múltiplos potenciais sinápticos se combinam em um neurônio pós-sináptico.

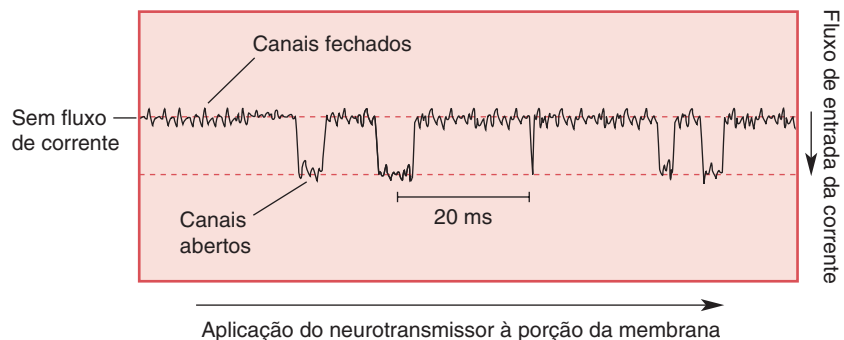
A Integração de PEPSS

A resposta pós-sináptica mais elementar é a abertura de um único tipo de canal iônico ativado por neurotransmissor (Figura 5.18). A corrente de entrada através desses canais despolariza a membrana pós-sináptica, causando o PEPSS. A membrana pós-sináptica de uma sinapse pode ter de algumas dezenas até diversos milhares de canais ativados por transmissores; a quantidade ativada durante a transmissão sináptica depende principalmente da quantidade de neurotransmissor que é liberada.

Análise Quântica de PEPSS. A unidade elementar da liberação de neurotransmissores é o conteúdo de uma única vesícula sináptica. Cada vesícula

► FIGURA 5.18

Um registro com o método de fixação de membrana de um canal iônico ativado por transmissor. A corrente iônica passa através dos canais quando eles estão abertos. Na presença de neurotransmissor, eles rapidamente alternam entre os estados aberto e fechado. (Fonte: adaptada de Neher e Sakmann, 1992.)



contém aproximadamente o mesmo número de moléculas de transmissores (vários milhares); a quantidade total de transmissor liberado é algum múltiplo desse número. Consequentemente, a amplitude do PEPS pós-sináptico é algum múltiplo da resposta ao conteúdo de uma única vesícula. Dito de outra maneira, os PEPSs em uma determinada sinapse são *quânticos*; eles são múltiplos de uma unidade indivisível, o *quantum*, o qual reflete o número de moléculas neurotransmissoras em uma única vesícula sináptica e o número de receptores disponíveis na sinapse.

Em muitas sinapses, a exocitose de vesículas ocorre em uma taxa muito reduzida mesmo na ausência de estimulação pré-sináptica. O tamanho da resposta pós-sináptica a essa liberação espontânea de neurotransmissores pode ser medido eletrofisiologicamente. Essa pequena resposta é um **potencial pós-sináptico em miniatura**, frequentemente chamado de *mini*. Cada mini é gerado pelo conteúdo de transmissor de uma vesícula. A amplitude do PEPS pós-sináptico evocado por um potencial de ação pré-sináptico é, então, simplesmente um número inteiro, múltiplo (i.e., 1×, 2×, 3×, etc.) da amplitude do mini.

A **análise quântica**, um método de comparação de amplitudes de potenciais em miniatura e potenciais pós-sinápticos evocados, pode ser utilizada para determinar o número de vesículas que liberam neurotransmissores durante a transmissão sináptica normal. A análise quântica da transmissão na junção neuromuscular revela que um único potencial de ação no terminal pré-sináptico desencadeia uma exocitose de cerca de 200 vesículas sinápticas, causando um PEPS de 40 mV ou mais. Em muitas sinapses do SNC, em um impressionante contraste, o conteúdo de uma única vesícula é liberado em resposta a um potencial pré-sináptico, causando um PEPS de apenas alguns décimos de mV.

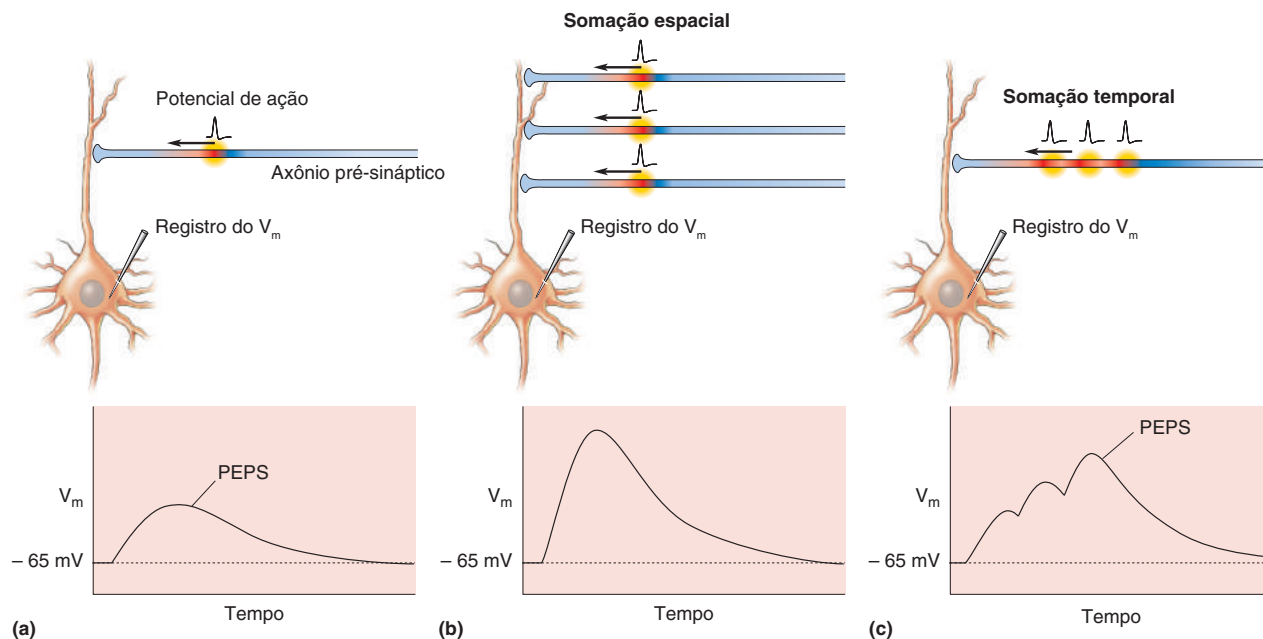
Somação de PEPSs. A diferença entre a transmissão excitatória nas sinapses do SNC e das junções neuromusculares não é surpreendente. A junção neuromuscular foi desenvolvida para ser infalível; ela deve funcionar sempre, e a melhor maneira de se assegurar isso é gerando um enorme PEPS. Por outro lado, se cada sinapse no SNC fosse, por si própria, capaz de desencadear um potencial de ação em sua célula pós-sináptica (como faz a junção neuromuscular), então um neurônio seria um pouco mais do que uma simples estação de retransmissão. Ao contrário, a maioria dos neurônios executa computações sofisticadas, reque-rendo que muitos PEPSs sejam adicionados para produzir uma significativa despolarização pós-sináptica. Esse é o significado da integração dos PEPSs.

A **somação dos PEPSs** representa a mais simples forma de integração sináptica no SNC. Há dois tipos de somação: espacial e temporal. A **somação espacial** consiste em adicionar PEPSs gerados simultaneamente em muitas sinapses em um dendrito. A **somação temporal** consiste em adicionar PEPSs gerados na mesma sinapse e que ocorrem em uma rápida sucessão, dentro de intervalos de 1 a 15 ms (Figura 5.19).

A Contribuição das Propriedades Dendríticas à Integração Sináptica

Mesmo com a somação de vários PEPSs em um dendrito, a despolarização provocada pode, ainda, não ser suficiente para levar o neurônio a disparar um potencial de ação. Antes que o potencial de ação possa ser gerado, a corrente que entra pelos sítios da região de contato sináptico deve se propagar ao longo do dendrito e através do corpo neuronal até causar, na zona de gatilho,* uma

*N. de T. No original, em inglês, a zona de gatilho, ou zona de disparo, aparece como *spike-initiation zone*, que literalmente seria “zona de iniciação dos potenciais em ponta”. Essa região está localizada no cone de implantação dos axônios; para mais detalhes, ver Capítulo 4.



▲ FIGURA 5.19

Somação de PEPSs. (a) Um potencial de ação pré-sináptico desencadeia um pequeno PEPS no neurônio pós-sináptico. (b) Somação espacial de PEPSs: quando dois ou mais sinais pré-sinápticos de entrada estão ativos simultaneamente, seus PEPSs se somam. (c) Somação temporal de PEPSs: quando a mesma fibra pré-sináptica dispara potenciais de ação em uma rápida sucessão, seus PEPSs individuais se somam.

despolarização além do limiar de excitação. A efetividade de uma sinapse excitatória em desencadear um potencial de ação depende, portanto, de quão longe a sinapse está da zona de gatilho e das propriedades de condução da membrana dendrítica.

Propriedades dos Cabos Dendríticos. Para simplificar a análise de como as propriedades dendríticas contribuem para a integração sináptica, consideraremos que os dendritos funcionem como cabos cilíndricos eletricamente passivos, isto é, não possuindo canais iônicos dependentes de voltagem (em contraste, é claro, com os axônios). Usando uma analogia apresentada no Capítulo 4, imagine que o influxo de cargas positivas na sinapse seja como abrir uma torneira de água que fluirá através de uma mangueira de jardim com vários vazamentos (o dendrito). Há dois caminhos que a água pode seguir: por dentro da mangueira e através dos vazamentos. Da mesma forma, há dois caminhos que a corrente sináptica pode seguir: por dentro do dendrito ou através da membrana dendrítica. Na medida em que as correntes prosseguem para adiante no dendrito e para longe das sinapses, a amplitude do PEPS diminuirá, devido ao vazamento de corrente iônica através dos canais de membrana. Em alguma distância do local do influxo da corrente, a amplitude do PEPS pode se aproximar de zero.

O decréscimo na despolarização, em função da distância ao longo do dendrito, é representado graficamente na Figura 5.20. Para simplificar a matemática, neste exemplo consideraremos que o dendrito é infinitamente longo, sem ramificações e com diâmetro uniforme. Usaremos também um microeletrodo para injetar um pulso de corrente, longo e estável, a fim de induzir a despolarização da membrana. Observe que a quantidade de despolarização diminui exponencialmente com o aumento da distância. A despolarização da membrana a uma determinada distância (V_x) pode ser calculada pela equação:

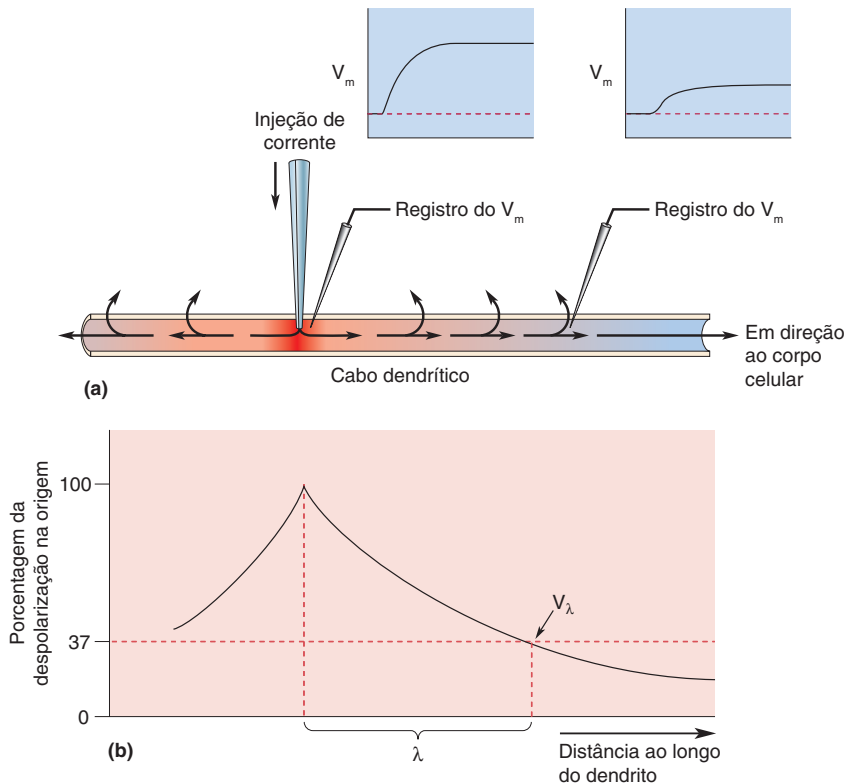


FIGURA 5.20

Decréscimo da despolarização em função da distância ao longo de um extenso cabo dendrítico. (a) Uma corrente iônica é injetada dentro do dendrito e a despolarização é registrada. À medida que a corrente se difunde ao longo do dendrito, boa parte dela se dissipa através da membrana. Portanto, a despolarização medida a uma determinada distância do local da injeção é menor do que a medida feita exatamente nesse local. (b) Um gráfico da despolarização da membrana em função da distância ao longo do dendrito. Em uma distância λ , uma constante de comprimento, a despolarização da membrana (V_λ) é 37% da despolarização na origem.

$V_x = V_o/e^{x/\lambda}$, em que V_o é a despolarização na origem (exatamente onde está o eletrodo), e é o número de Euler ($= 2,718...$), base dos logaritmos naturais, x é a distância da origem na sinapse, e λ representa uma constante que depende das propriedades do dendrito. Observe que quando $x = \lambda$, $V_x = V_o/e$. Dito de outra forma, $V_\lambda = 0,37 (V_o)$. A distância λ , em que a despolarização é 37% daquela na origem, é denominada **constante de comprimento dendrítico**. (Lembre-se que essa análise é uma supersimplificação. Os dendritos reais têm comprimentos finitos, ramificações, tendem a afunilar, e os PEPs são transitórios – todos são fatores que afetam a propagação da corrente e, portanto, a eficiência dos potenciais sinápticos.)

A constante de comprimento é um índice de quão longe a despolarização pode se difundir em um dendrito ou axônio. Quanto maior for a constante de comprimento, mais provável será que os PEPs gerados em sinapses distantes despolarizarão a membrana no cone de implantação axonal (onde está a zona de gatilho). O valor de λ em nosso dendrito idealizado, eletricamente passivo, depende de dois fatores: (1) a resistência da corrente fluindo longitudinalmente ao longo do dendrito, chamada de **resistência interna** (r_i); e (2) a resistência da corrente fluindo através da membrana, chamada de **resistência da membrana** (r_m). A maior parte da corrente seguirá o caminho de menor resistência; portanto, o valor de λ aumentará à medida que a r_m aumentar, porque mais corrente despolarizante fluirá pelo interior do dendrito e menos “vazará” para fora da membrana. O valor de λ irá decrescer quando a r_i aumentar, porque mais corrente fluirá através da membrana. Assim como a água fluirá mais longe em uma mangueira larga com poucos vazamentos, a corrente sináptica fluirá até um sítio mais distante em um dendrito largo (baixo r_i) com poucos canais de membrana abertos (alto r_m).

A resistência interna depende apenas do diâmetro do dendrito e das propriedades elétricas do citoplasma; como consequência, ela é relativamente

constante em um neurônio maduro. Em contrapartida, a resistência da membrana depende do número de canais iônicos abertos, o que muda de um momento para outro, dependendo de quais outras sinapses estão ativas. A constante de comprimento dendrítico, portanto, não é, de forma alguma, constante! Como veremos em breve, as flutuações nos valores de λ são fatores importantes na integração sináptica.

Dendritos Excitáveis. Nossa análise das propriedades dos cabos dendríticos partiu de uma importante suposição: imaginamos a membrana dos dendritos eletricamente passiva, o que significa que ela não teria canais iônicos dependentes de voltagem. Alguns dendritos no encéfalo têm membranas quase passivas e inexcitáveis, e, assim, obedecem às equações simples de cabos. Os dendritos dos neurônios motores espinhais, por exemplo, são bastante próximos desse modelo. Entretanto, a maioria dos dendritos, decididamente, não é passiva. Uma variedade de neurônios apresenta dendritos com um significativo número de canais de sódio, cálcio e potássio dependentes de voltagem. Os dendritos raramente têm canais iônicos suficientes para gerar potenciais de ação completamente propagáveis, como fazem os axônios. Contudo, os canais dependentes de voltagem nos dendritos podem atuar como importantes amplificadores de pequenos potenciais pós-sinápticos distantes gerados nos dendritos. PEPSs que diminuiriam até quase desaparecer em um dendrito longo e passivo podem, contudo, ser suficientemente grandes para desencadear a abertura de canais de sódio dependentes de voltagem, os quais, por sua vez, adicionam corrente para impulsionar o sinal sináptico em direção ao corpo celular.

De modo paradoxo em algumas células, os canais de sódio dendríticos podem também transportar sinais elétricos em outro sentido, do corpo celular para o dendrito. Esse pode ser um mecanismo pelo qual as sinapses nos dendritos são informadas de que um potencial foi gerado no corpo celular, com relevância para as hipóteses acerca dos mecanismos celulares do aprendizado, que discutiremos no Capítulo 25.

Inibição

Até agora, vimos que um PEPS pode ou não contribuir para o potencial de ação propagado por um neurônio na dependência de vários fatores, inclusive do número de sinapses excitatórias ativas concomitantemente, da distância da sinapse à zona de gatilho e das propriedades da membrana dendrítica. Contudo, nem todas as sinapses no encéfalo são excitatórias. A ação de algumas sinapses é afastar o potencial de membrana do limiar do potencial de ação; essas são chamadas de *sinapses inibitórias*. As sinapses inibitórias exercem um poderoso controle sobre o sinal de saída de um neurônio (Quadro 5.6).

PIPSs e Inibição por Derivação. Os receptores pós-sinápticos, na maioria das sinapses inibitórias, são muito similares àqueles das sinapses excitatórias; eles são canais iônicos ativados por transmissores. As únicas diferenças importantes são que eles ligam diferentes neurotransmissores (GABA ou glicina) e que eles permitem que diferentes íons passem através de seus canais. Os canais ativados por neurotransmissores da maioria das sinapses inibitórias são permeáveis unicamente a um íon natural, o Cl^- . A abertura do canal de cloreto permite que o Cl^- atravesse a membrana no sentido que traz o potencial de membrana para o potencial de equilíbrio do cloreto, E_{Cl} , cerca de -65 mV . Se o potencial de membrana for menos negativo que -65 mV quando o neurotransmissor for liberado, a ativação desses canais causaria um PIPS hiperpolarizante.

Observe que, se o potencial de repouso da membrana já fosse -65 mV , nenhum PIPS seria visível depois da ativação dos canais de cloreto, uma vez que o valor do potencial de membrana já seria igual ao E_{Cl} (i.e., o potencial de inversão para



QUADRO 5.6 DE ESPECIAL INTERESSE

Mutações e Venenos que Assustam

O clarão de um relâmpago... um trovão... um tapa no ombro quando você pensa que está sozinho. Se você não os está esperando, qualquer um desses estímulos pode o fazer pular, fazer uma careta, curvar os ombros e perder o fôlego. Todos conhecemos a breve, mas dramática, natureza da resposta de sobressalto.

Felizmente, quando ocorre um clarão de relâmpago se repete, ou um amigo bate nas nossas costas novamente, tendemos a ficar menos assustados nessa segunda vez. Habitua-mo-nos rapidamente e relaxamos. No entanto, para uma infeliz minoria de camundongos, bois, cães, cavalos e pessoas, a vida é uma sucessão de exageradas respostas de sobressalto. Mesmo estímulos normalmente benignos, como bater palmas ou tocar o nariz, podem desencadear uma resposta incontrolável de aumento da tensão do corpo, um grito involuntário, flexão de braços e pernas e uma queda. Pior ainda, essas respostas exageradas não se adaptam quando os estímulos são repetidos. O termo clínico para a síndrome do sobressalto é *hiperreflexia*, e os primeiros casos registrados foram em membros da comunidade de lenhadores franco-canadenses, em 1878. A hiperreflexia é uma condição herdada, observada em todo o mundo, e as manifestações dos pacientes recebem uma criativa nomenclatura local: os “franceses saltitantes do Maine” (em Quebec, Canadá), “*myriachit*” (Sibéria), “*latah*” (Malásia) e “caboclos ferozes” ou “*Ragin’ Cajuns*” (Louisiana, Estados Unidos).

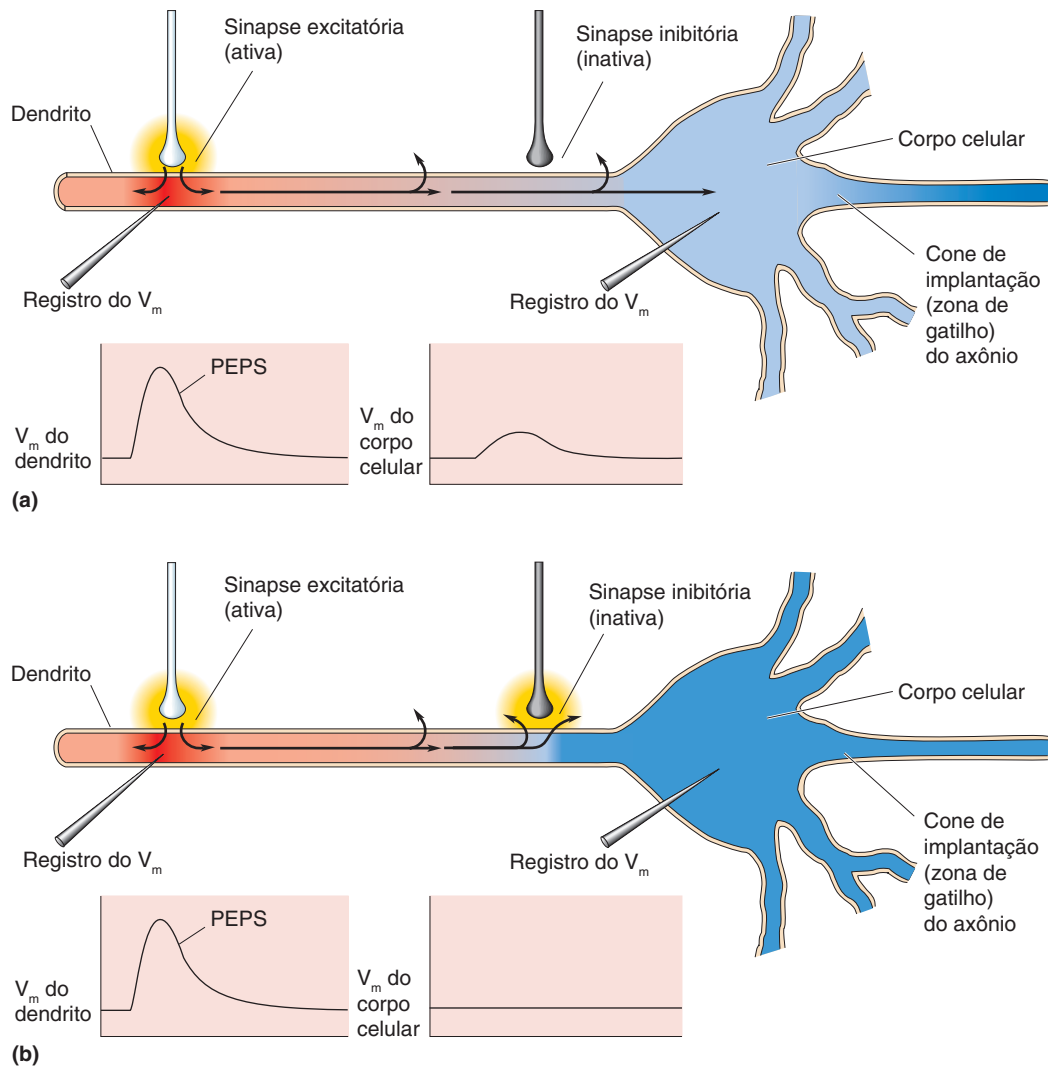
Hoje, conhecemos a base molecular para dois tipos gerais de doenças do sobressalto. De modo interessante, ambas envolvem defeitos nos receptores inibitórios para glicina. O primeiro tipo, identificado em seres humanos e em um camundongo mutante, denominado “*espasmódico*”, é causado por uma mutação de um gene para o receptor de glicina. A mudança é a menor possível – o receptor anormal tem apenas um aminoácido (entre mais de 400) codificado de maneira errada –, mas o resultado é um canal de cloreto que abre com menos frequência quando exposto à glicina. O segundo tipo da

doença do sobressalto é vista em camundongos *espásticos* mutantes e em uma linhagem de gado. Nesses animais, os receptores de glicina são normais, mas estão expressos em menor número. As duas formas da doença de sobressalto, portanto, seguem diferentes caminhos para o mesmo final infeliz: o neurotransmissor glicina é menos efetivo na inibição de neurônios da medula espinhal e do troco encefálico.

A maioria dos circuitos neurais depende de um delicado balanço de excitação e inibição sinápticas para o funcionamento normal. Se a excitação aumenta, ou a inibição é reduzida, pode então ocorrer um estado turbulento e hiperexcitável. Um prejuízo das funções da glicina resulta em sustos exagerados; uma reduzida função GABAérgica pode conduzir a convulsões epiléticas (como discutido no Capítulo 19). Como essas doenças podem ser tratadas? Frequentemente, há uma lógica clara e simples: fármacos que aumentem a inibição podem ser úteis.

As mutações genéticas do sistema glicinérgico assemelham-se ao envenenamento por estriquina. Estriquina é uma toxina poderosa encontrada em sementes e cascas de certas árvores e arbustos do gênero *Strychnos*. Ela foi isolada e identificada quimicamente no início do século XIX, e tem sido utilizada tradicionalmente por fazendeiros, a fim de erradicar roedores indesejáveis, e por assassinos. A estriquina tem um mecanismo de ação simples: é um antagonista da glicina na ligação com o receptor. Baixas doses de estriquina aumentam o sobressalto e outros reflexos, em uma condição que lembra a hiperreflexia. Altas doses praticamente eliminam a inibição mediada por glicina sobre os circuitos da medula espinhal e do tronco encefálico. Isso gera convulsões incontroláveis e contrações musculares prolongadas, espasmos e paralisia dos músculos respiratórios e, por fim, morte por asfixia. É uma maneira dolorosa e agonizante de morrer. Como a glicina não é um neurotransmissor nos centros superiores encefálicos, a estriquina, propriamente, não prejudica as funções cognitivas e sensoriais.

essa sinapse; ver Quadro 5.4). Se não há PIPS visível, estará o neurônio realmente inibido? A resposta é sim. Considere a situação ilustrada na Figura 5.21, com uma sinapse excitatória em um segmento distal de um dendrito e uma sinapse inibitória em um segmento proximal desse mesmo dendrito, próximo ao corpo celular. A ativação de uma sinapse excitatória conduz ao influxo de cargas positivas para o interior do dendrito. Essa corrente despolariza a membrana à medida que flui rumo ao corpo celular. No local da sinapse inibitória ativa, entretanto, o potencial de membrana é igual ao E_{Cl} , -65 mV. Assim, nesse local, uma corrente positiva flui para fora através da membrana para trazer o V_m para -65 mV. Essa sinapse age como um desvio elétrico, que impede que a corrente flua através do corpo celular até o cone de implantação axonal. Esse tipo de inibição é chamado de **inibição por derivação**. A verdadeira base da inibição por derivação é o *movimento de entrada dos íons cloreto negativamente carregados*, os quais formalmente equivalem a uma *corrente positiva de saída*. A inibição por derivação corresponde a abrimos um grande buraco na mangueira de jardim que já tem vazamentos – maior quantidade de água fluirá por esse caminho de resistência mínima antes de atingir o esguicho da mangueira, por onde ela poderia “ativar” as flores do jardim.



▲ FIGURA 5.21

Inibição por derivação. Um neurônio recebendo um sinal excitatório e outro inibitório. **(a)** A estimulação excitatória produz uma corrente pós-sináptica de entrada que se difunde até o corpo celular, onde pode ser registrada como um PEPS. **(b)** Quando os sinais excitatório e inibitório são estimulados simultaneamente, a corrente de despolarização vaza para fora antes de atingir o corpo celular.

Assim, podemos notar que a ação das sinapses inibitórias também contribui para a integração sináptica. Os PIPS reduzem o tamanho dos PEPS, reduzindo a probabilidade de disparo de potenciais de ação pelo neurônio pós-sináptico. Além disso, a inibição por derivação age reduzindo drasticamente a r_m e, consequentemente, a constante λ , permitindo, portanto, que a corrente positiva flua para fora através da membrana, em vez de fluir internamente no dendrito rumo à zona de gatilho.

A Geometria das Sinapses Excitatórias e Inibitórias. As sinapses inibitórias do encéfalo que utilizam GABA ou glicina como neurotransmissor apresentam sempre a característica morfológica das sinapses tipo II de Gray (ver Figura 5.8b). Essa estrutura contrasta com as sinapses excitatórias que usam glutamato, as quais têm morfologia das sinapses tipo I de Gray. Essa correlação entre estrutura e função tem sido útil para a resolução das relações geométricas

entre sinapses excitatórias e inibitórias em neurônios individuais. Além de estarem espalhadas sobre os dendritos, as sinapses inibitórias são encontradas, em muitos neurônios, agrupadas sobre o corpo celular e próximas ao cone de implantação axonal, onde estão em uma posição especialmente privilegiada para influenciar a atividade do neurônio pós-sináptico.

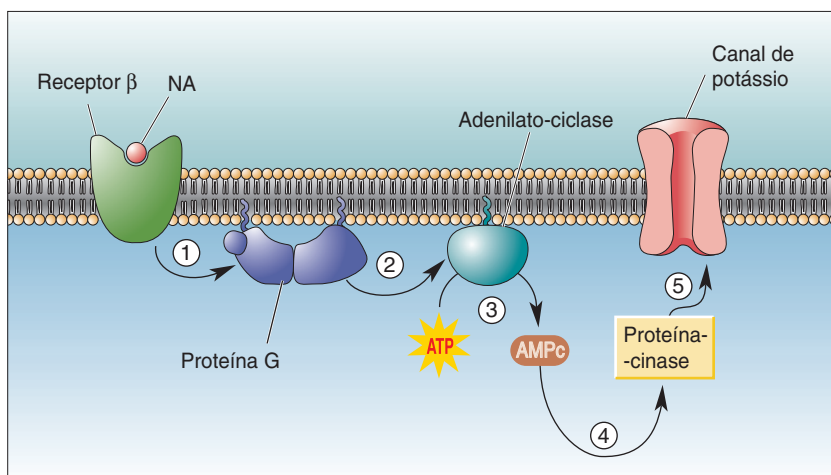
Modulação

A maioria dos mecanismos pós-sinápticos que discutimos até agora envolve receptores para transmissores que são, eles próprios, canais iônicos. Com certeza, as sinapses com canais iônicos ativados por transmissores transportam o grosso das informações específicas que são processadas pelo sistema nervoso. Entretanto, há muitas sinapses com receptores acoplados a proteínas G que não estão diretamente associadas a canais iônicos. A ativação sináptica desses receptores não evoca diretamente PEPSs e PIPs, mas, em vez disso, *modifica* a eficiência dos PEPS gerados por outras sinapses com canais iônicos ativados por neurotransmissores. Esse tipo de efeito sobre a transmissão sináptica é denominado **modulação**. Daremos uma ideia de como a modulação influencia a integração sináptica analisando os efeitos da ativação de um tipo de receptor associado à proteína G, o receptor beta (β) da noradrenalina.

A ligação do neurotransmissor aminérgico **noradrenalina (NA)** a seu receptor β desencadeia uma cascata de eventos bioquímicos dentro da célula. Resumidamente, o receptor β ativa uma proteína G, que, por sua vez, ativa uma proteína efetora, a enzima adenilato-ciclase, cujo sítio ativo está voltado para a porção intracelular. A **adenilato-ciclase** cataliza a reação química que converte o trifosfato de adenosina (ATP), o produto do metabolismo oxidativo na mitocôndria, em um composto, denominado **monofosfato de adenosina cíclico** (ou **AMPC**), que é livre para se difundir dentro do citosol. Assim, a *primeira* mensagem química da transmissão sináptica (a liberação de NA na fenda sináptica) é convertida pelo receptor β em uma *segunda* mensagem (AMPC); o AMPC é um exemplo de segundo mensageiro.

O efeito do AMPC é estimular uma outra enzima, chamada de proteína-cinase. As **proteínas-cinase** catalisam uma reação química, chamada de **fosforilação**, isto é, a transferência de grupamentos fosfato (PO_3^-) do ATP para sítios específicos de proteínas (Figura 5.22). A importância da fosforilação é que ela pode mudar a conformação da proteína e, portanto, mudar a sua atividade.

Em alguns neurônios, uma das proteínas que é fosforilada quando a concentração de AMPC aumenta pertence a um tipo especial de canal de potássio



◀ FIGURA 5.22

Modulação pelo receptor β da NA.

- ① A ligação da NA ao receptor ativa a proteína G na membrana.
- ② A proteína G ativa a enzima adenilato-ciclase.
- ③ A adenilato-ciclase converte ATP em um segundo mensageiro, o AMPc.
- ④ O AMPc ativa uma proteína-cinase.
- ⑤ A proteína-cinase causa o fechamento do canal de potássio pela fosforilação de uma proteína do canal.

da membrana dendrítica. A fosforilação leva ao fechamento desse canal, reduzindo, portanto, a condutância da membrana ao K^+ . Isso, por si só, não causa efeitos significativos no neurônio. Entretanto, considere uma consequência mais ampla: *o decréscimo da condutância do K^+ aumenta a resistência da membrana dendrítica e, portanto, aumenta a sua constante de comprimento*. É como passar uma fita vedante na mangueira de jardim com vazamentos: mais água pode fluir adiante por dentro da mangueira, com menos vazamentos para os lados. Como uma consequência do aumento do λ , as sinapses distantes ou fracas se tornarão mais eficientes na despolarização na zona de gatilho além do limiar; a célula tornar-se-á *mais excitável*. Assim, a ligação da NA aos receptores β produz pouca mudança no potencial de membrana, mas aumenta significativamente a resposta produzida por outro neurotransmissor em uma sinapse excitatória. Uma vez que esse efeito envolve vários intermediários bioquímicos, ele pode durar bem mais do que a própria presença do transmissor modulador.

Descrevemos um tipo particular de receptor acoplado à proteína G e as consequências de sua ativação em um determinado tipo de neurônio. É importante, porém, reconhecer que outros tipos de receptores podem levar à formação de outros tipos de segundos mensageiros. A ativação de qualquer desses receptores iniciará uma cascata distinta de reações bioquímicas no neurônio pós-sináptico, o que nem sempre inclui fosforilação e decréscimo da condutância da membrana. De fato, o AMPc, em um tipo diferente de célula, com diferentes enzimas, pode produzir mudanças funcionais opostas na excitabilidade celular.

No Capítulo 6, descreveremos mais exemplos de modulação sináptica e seus mecanismos. Você já pode perceber, contudo, que as formas moduladoras da transmissão sináptica oferecem um número quase ilimitado de maneiras pelas quais a informação codificada na atividade de impulsos pré-sinápticos pode ser transformada e utilizada pelo neurônio pós-sináptico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo cobriu os princípios básicos da transmissão sináptica química. O potencial de ação que surge em um nervo sensorial quando você pisa em uma tachinha (Capítulo 3), e passa rapidamente pelo axônio (Capítulo 4), atingiu agora o terminal na medula espinhal. A despolarização do terminal desencadeia a entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio dependentes de voltagem, que, então, estimula a exocitose do conteúdo das vesículas sinápticas. Os neurotransmissores liberados difundem-se através da fenda sináptica e atingem receptores específicos na membrana pós-sináptica. O transmissor (provavelmente o glutamato) causa uma abertura de canais iônicos ativados por transmissores, os quais permitem a entrada de cargas positivas nos dendritos pós-sinápticos. Uma vez que o nervo sensorial está disparando potenciais de ação em alta frequência, e já que muitas sinapses foram ativadas simultaneamente, os PEPSs somam-se para atingir o limiar de excitabilidade da zona de gatilho, fazendo esse neurônio pós-sináptico gerar potenciais de ação. Se a célula pós-sináptica é um neurônio motor, essa atividade resultará na liberação de ACh na junção neuromuscular e na contração muscular, a fim de afastar o seu pé da tachinha. Se a célula pós-sináptica é um interneurônio que usa GABA como neurotransmissor, a atividade da célula resultará na inibição das sinapses-alvo. Se essa célula utilizasse um neurotransmissor modulador, como a noradrenalina, a atividade poderia causar mudanças duradouras na excitabilidade ou no metabolismo de seus alvos sinápticos. É essa rica diversidade de interações sinápticas químicas que permite comportamentos

complexos (como dar um grito agudo de dor e retirar rapidamente o pé) causados por um simples estímulo (como pisar em uma tachinha).

Embora tenhamos examinado a transmissão sináptica neste capítulo, não cobrimos a *química* das sinapses químicas com mais detalhes. No Capítulo 6, examinaremos mais de perto as “porcas e os parafusos” químicos dos diferentes sistemas de neurotransmissão. No Capítulo 15, após termos examinado os sistemas sensorial e motor (Parte II deste livro), investigaremos as contribuições de diferentes neurotransmissores à função do sistema nervoso e ao comportamento. Veremos que a química da transmissão sináptica merece toda essa atenção, pois defeitos na neurotransmissão são a base de muitos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Além disso, praticamente todas as drogas psicoativas, terapêuticas ou não, exercem seus efeitos sobre as sinapses químicas.

Além de explicar aspectos do processamento da informação neural e os efeitos de drogas, a transmissão sináptica química é a chave para o entendimento da base neural do aprendizado e da memória. Memórias de experiências passadas são estabelecidas por modificações na efetividade de sinapses químicas no encéfalo. Este capítulo sugere os possíveis locais de modificação, que vão das mudanças na entrada de Ca^{2+} na pré-sinapse e liberação de neurotransmissores às alterações dos receptores pós-sinápticos e da excitabilidade. Como veremos no Capítulo 25, provavelmente todas essas mudanças provavelmente contribuem para o armazenamento de informação pelo sistema nervoso.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

transmissão sináptica (p. 110)
sinapse elétrica (p. 110)
sinapse química (p. 110)

Tipos de Sinapses

junções comunicantes (p. 111)
potencial pós-sináptico (PPS) (p. 112)
grânulo secretor (p. 115)
vesícula eletronicamente densa (p. 115)
diferenciações da membrana (p. 115)
zona ativa (p. 115)
densidade pós-sináptica (p. 115)
junção neuromuscular (p. 119)
placa motora terminal (p. 119)

Princípios da Transmissão Sináptica Química

glutamato (Glu) (p. 122)

ácido γ -aminobutírico (GABA) (p. 122)
glicina (Gli) (p. 122)
acetilcolina (ACh) (p. 122)
transportadores (p. 122)
canal de cálcio dependente de voltagem (p. 122)
exocitose (p. 122)
endocitose (p. 124)
canais iônicos ativados por transmissores (p. 124)
potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) (p. 126)
potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) (p. 126)
receptor acoplado à proteína G (p. 126)
proteína G (p. 127)
segundos mensageiros (p. 127)
receptor metabotrópico (p. 128)
autorreceptores (p. 130)
neurofarmacologia (p. 130)
inibitórios (p. 131)
antagonista (p. 130)
agonista (p. 131)

receptor colinérgico nicotínico (p. 132)

Princípios da Integração Sináptica

integração sináptica (p. 132)
potencial pós-sináptico em miniatura (p. 133)
análise quântica (p. 133)
somação de PEPSs (p. 133)
somação espacial (p. 133)
somação temporal (p. 133)
constante de comprimento (p. 135)
resistência interna (p. 135)
resistência da membrana (p. 135)
inibição por derivação (p. 137)
modulação (p. 139)
noradrenalina (NA) (p. 139)
adenilato-ciclase (p. 139)
monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (p. 139)
proteína-cinase (p. 139)
fosforilação (p. 139)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. O que queremos dizer quando falamos em liberação quântica de neurotransmissores?
2. Você aplica ACh e ativa receptores nicotínicos em uma célula muscular. De que maneira a corrente fluirá através dos canais receptores quando a V_m for igual a -60 mV? E quando $V_m = 0$ mV? E quando $V_m = 60$ mV? Por quê?
3. Neste capítulo, discutimos sobre os canais iônicos regulados por GABA que são permeáveis ao Cl^- . O GABA também ativa um receptor acoplado à proteína G, denominado *receptor GABA_B*, que causa a abertura de canais de potássio. Que efeito teria a ativação do receptor GABA_B no potencial de membrana?
4. Você pensa ter descoberto um novo neurotransmissor e está estudando seu efeito sobre um neurônio. O potencial de inversão para a resposta dessa nova substância é -60 mV. Essa substância é excitatória ou inibitória? Por quê?
5. Uma droga chamada *estricnina*, isolada de sementes de uma árvore nativa da Índia e comumente utilizada como veneno para ratos, bloqueia os efeitos da glicina. Essa droga é um agonista ou um antagonista dos receptores de glicina?
6. Como é que o “gás dos nervos” causa paralisia respiratória?
7. Por que uma sinapse excitatória no corpo celular é mais efetiva na evocação de potenciais de ação no neurônio pós-sináptico do que uma sinapse excitatória na ponta de um dendrito?
8. Quais são os passos que conduzem ao aumento da excitabilidade em um neurônio quando a NA é liberada pré-sinápticamente?

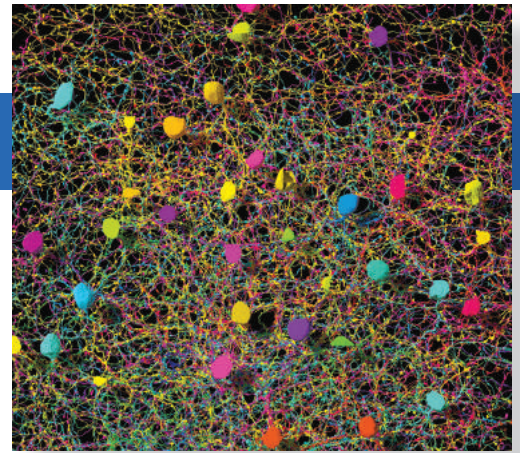


LEITURAS ADICIONAIS

- Connors BW, Long MA. 2004. Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience* 27:393-418.
- Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. 2012. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional.
- Koch C. 2004. *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. New York: Oxford University Press.
- Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2007. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Sheng M, Sabatini BL, Südhof TC. 2012. *The Synapse*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Stuart G, Spruston N, Häusser M. 2007. *Dendrites*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Südhof TC. 2013. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron* 80:675-690.

CAPÍTULO 6

Sistemas de Neurotransmissores



INTRODUÇÃO

ESTUDANDO OS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

Localização dos Transmissores e das Enzimas Envolvidas na Síntese de Transmissores

Imunocitoquímica

Hibridização In Situ

Estudando a Liberação de Transmissores

Estudando o Mimetismo Sináptico

Estudando os Receptores

Análise Neurofarmacológica

Métodos de União de Ligantes

QUADRO 6.1 A ROTA DA DESCOBERTA: Encontrando Receptores Opioides, por Solomon H. Snyder

Análise Molecular

QUÍMICA DE NEUROTRANSMISSORES

Neurônios Colinérgicos

QUADRO 6.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Bombeando Íons e Transmissores

Neurônios Catecolaminérgicos

Neurônios Serotoninérgicos

Neurônios Aminoacidérgicos

Outros Candidatos a Neurotransmissores e Mensageiros Intercelulares

QUADRO 6.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Seu Encéfalo Sob a Ação de Endocanabinoides

CANAIS ATIVADOS POR TRANSMISSORES

A Estrutura Básica dos Canais Ativados por Transmissores

Canais Ativados por Aminoácidos

Canais Ativados por Glutamato

QUADRO 6.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Venenos Empolgantes: Excesso de uma Coisa Boa

Canais Ativados por GABA e Canais Ativados por Glicina

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G E SEUS EFETORES

A Estrutura Básica dos Receptores Acoplados a Proteínas G

As Onipresentes Proteínas G

Sistemas Efetores Acoplados a Proteínas G

A Via de Atalho

Cascatas de Segundos Mensageiros

Fosforilação e Desfosforilação

A Função das Cascatas de Sinalização

DIVERGÊNCIA E CONVERGÊNCIA EM SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

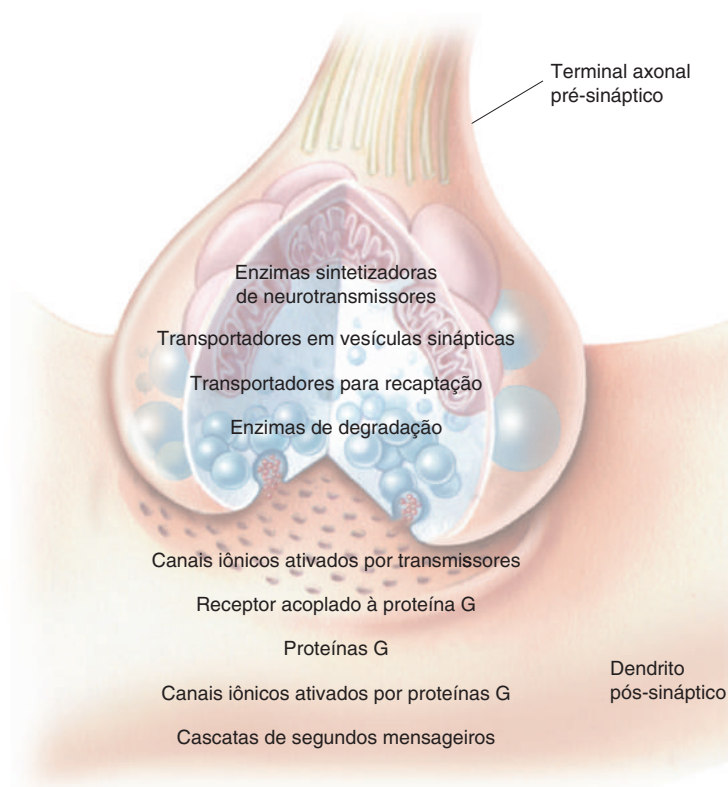
CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

As funções normais do encéfalo humano exigem um conjunto ordenado de reações químicas. Conforme vimos anteriormente, algumas das reações químicas mais importantes do encéfalo são aquelas associadas à transmissão sináptica. O Capítulo 5 introduziu os princípios gerais da transmissão sináptica química, utilizando alguns neurotransmissores específicos como exemplos. Neste capítulo, estudaremos com mais profundidade a variedade e a elegância dos principais sistemas de neurotransmissores.

Os sistemas de neurotransmissores iniciam com os neurotransmissores. No Capítulo 5, discutimos as três classes principais de neurotransmissores: *aminoácidos*, *aminas* e *peptídeos*. Mesmo uma lista parcial dos transmissores conhecidos, como a que aparece na Tabela 5.1, tem mais de 20 moléculas diferentes. Cada uma dessas moléculas pode definir um sistema de transmissor particular. Além da própria molécula, um sistema de transmissor inclui toda a maquinaria molecular responsável pela síntese, empacotamento vesicular, recaptação e degradação, além da ação do transmissor (Figura 6.1).

A primeira molécula definitivamente identificada como um neurotransmissor por Otto Loewi, na década de 1920, foi a acetilcolina, ou ACh (ver Quadro 5.1). Para descrever as células que produzem e liberam ACh, o farmacologista britânico Henry Dale introduziu o termo **colinérgico**. (Dale compartilhou o Prêmio Nobel de 1936 com Loewi, em reconhecimento aos seus estudos neurofarmacológicos da transmissão sináptica.) Os neurônios que usam nora-drenalina (NA), um neurotransmissor do tipo amina, foram nomeados por Dale como **noradrenérgicos**. Assim, quando outros transmissores foram identificados, a convenção do uso do sufixo *-érgico* continuou. Por isso, falamos atualmente de sinapses **glutamatérgicas**, que utilizam glutamato, sinapses



► **FIGURA 6.1**
Elementos dos sistemas de neuro-transmissores.

GABAérgicas, que utilizam GABA, sinapses **peptidérgicas**, que utilizam peptídeos, e assim por diante. Esses adjetivos também são utilizados para se identificar os vários sistemas de neurotransmissores. Por exemplo, a ACh, juntamente à maquinaria molecular associada a este transmissor, são denominadas *sistema colinérgico*.

Com essa terminologia em mãos, podemos começar nosso estudo dos sistemas de neurotransmissores. Iniciaremos com a discussão de estratégias experimentais que têm sido usadas para estudar os sistemas de transmissores. Depois, estudaremos a síntese e o metabolismo de neurotransmissores específicos e investigaremos como essas moléculas exercem os seus efeitos pós-sinápticos. No Capítulo 15, após termos aprendido como ocorre a organização funcional e estrutural do sistema nervoso, estudaremos sistemas de neurotransmissores específicos no contexto de suas contribuições individuais para a regulação da função encefálica e do comportamento.

ESTUDANDO OS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES

O primeiro passo para estudar um sistema de neurotransmissão é, comumente, a identificação do neurotransmissor. Essa não é uma tarefa simples; o encéfalo contém inúmeros compostos químicos diferentes. Como podemos definir quais desses compostos químicos são utilizados como transmissores?

Com o passar dos anos, os neurocientistas foram estabelecendo certos critérios que devem ser atingidos para que uma molécula possa ser considerada um neurotransmissor.

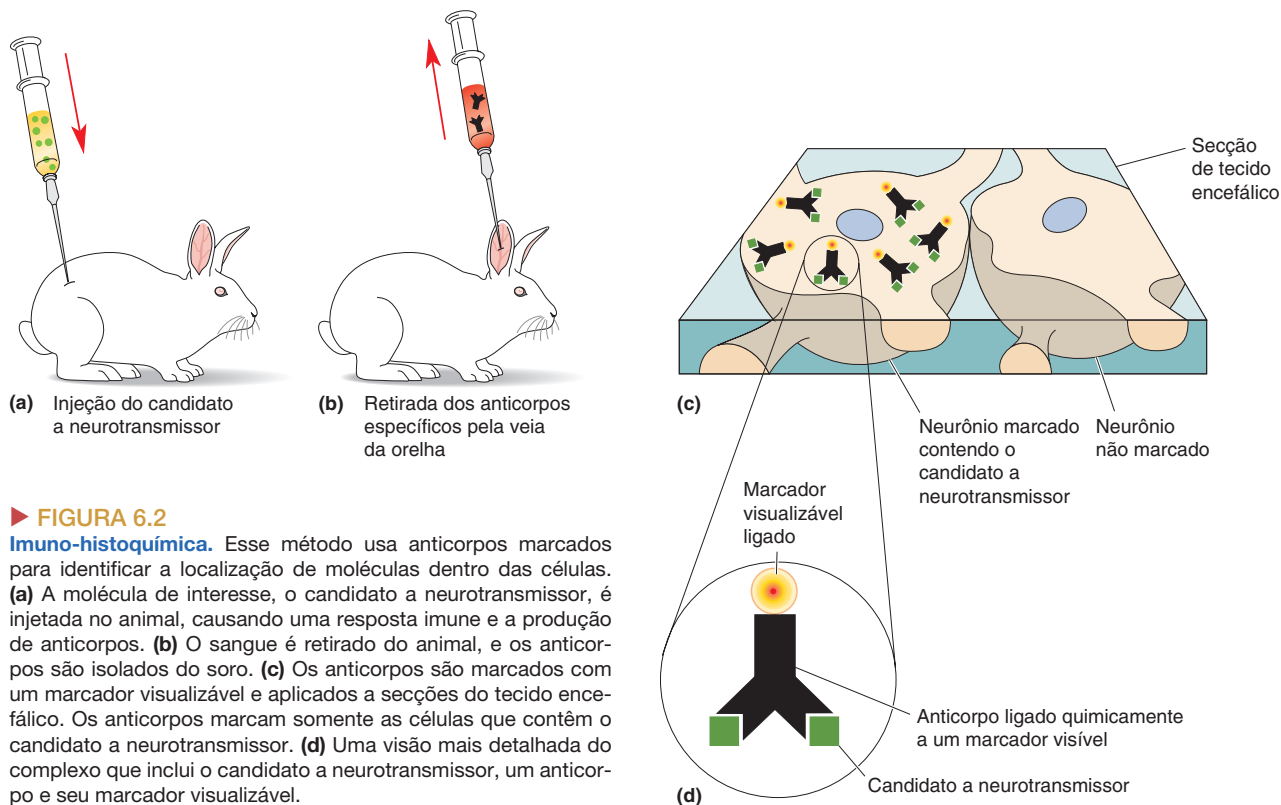
1. A molécula deve ser sintetizada e estocada no neurônio pré-sináptico.
2. A molécula deve ser liberada pelo terminal axonal pré-sináptico sob estimulação.
3. A molécula, quando aplicada experimentalmente, deve produzir na célula pós-sináptica uma resposta que mimetiza a resposta produzida pela liberação do neurotransmissor do neurônio pré-sináptico.

Inicialmente, estudaremos algumas das estratégias e métodos que são utilizados para satisfazer esses critérios.

Localização dos Transmissores e das Enzimas Envolvidas na Síntese de Transmissores

O pesquisador geralmente inicia com um pouco mais do que um palpite de que uma determinada molécula possa ser um neurotransmissor. Essa ideia pode ser baseada em observações de que a molécula está concentrada no encéfalo ou de que a aplicação da molécula em neurônios específicos altera a frequência de disparo de potenciais de ação. Independentemente da inspiração, o primeiro passo na confirmação da hipótese é mostrar que a molécula realmente está localizada em neurônios específicos e é sintetizada por eles. Muitos métodos têm sido utilizados para satisfazer esse critério para os mais diferentes neurotransmissores. Duas das mais importantes técnicas usadas atualmente são imunocitoquímica e hibridização *in situ*.

Imunocitoquímica. O método da **imunocitoquímica** é utilizado para localizar anatomicamente determinadas moléculas em determinadas células. Quando a mesma técnica é empregada para cortes finos de tecido, incluindo o encéfalo, é denominada *imuno-histoquímica*. O princípio desse método é bastante simples (Figura 6.2). Após a purificação química do candidato a neurotransmissor, o mesmo é injetado em um animal de forma subcutânea ou endovenosa,



► FIGURA 6.2

Imuno-histoquímica. Esse método usa anticorpos marcados para identificar a localização de moléculas dentro das células. **(a)** A molécula de interesse, o candidato a neurotransmissor, é injetada no animal, causando uma resposta imune e a produção de anticorpos. **(b)** O sangue é retirado do animal, e os anticorpos são isolados do soro. **(c)** Os anticorpos são marcados com um marcador visualizável e aplicados a seções do tecido encefálico. Os anticorpos marcam somente as células que contêm o candidato a neurotransmissor. **(d)** Uma visão mais detalhada do complexo que inclui o candidato a neurotransmissor, um anticorpo e seu marcador visualizável.

estimulando uma resposta imune. (Frequentemente, para induzir ou ampliar a resposta imune, a molécula pode ser acoplada quimicamente a outra de maior tamanho.) Uma característica da resposta imune é a geração de proteínas, denominadas *anticorpos*. Os anticorpos podem ligar-se firmemente a sítios específicos da molécula estranha ao organismo, denominada *antígeno* – neste caso, o candidato a transmissor. Os melhores anticorpos para imunocitoquímica são os que se ligam fortemente no transmissor de interesse e que apresentam uma ligação muito fraca ou nula a outros compostos químicos do encéfalo. Esses anticorpos específicos podem ser recuperados de uma amostra sanguínea do animal imunizado e acoplados quimicamente a um marcador que apresente cor, que pode ser visualizado por microscopia. Quando esses anticorpos marcados são aplicados sobre uma seção do tecido encefálico, eles colorirão apenas aquelas células que contêm o candidato a transmissor (Figura 6.3a). Ao usar diferentes anticorpos, cada um fica marcado com uma cor diferente, sendo possível distinguir vários tipos de células em uma mesma região do encéfalo (Figura 6.3b).

A imunocitoquímica pode ser utilizada para localizar qualquer molécula para a qual um anticorpo específico possa ser produzido, incluindo as enzimas que sintetizam os candidatos a transmissores. A demonstração de que o candidato a transmissor e a enzima que o sintetiza estão contidos no mesmo neurônio – ou ainda melhor, no mesmo terminal axonal – pode ajudar a satisfazer o critério de que a molécula está localizada e é sintetizada em um neurônio específico.

Hibridização In Situ. O método conhecido como **hibridização *in situ*** também pode ser empregado para confirmar se uma célula sintetiza uma determinada proteína ou peptídeo. Lembre-se, conforme visto no Capítulo 2, que as proteínas são sintetizadas pelos ribossomos, de acordo com instruções de moléculas de RNAm

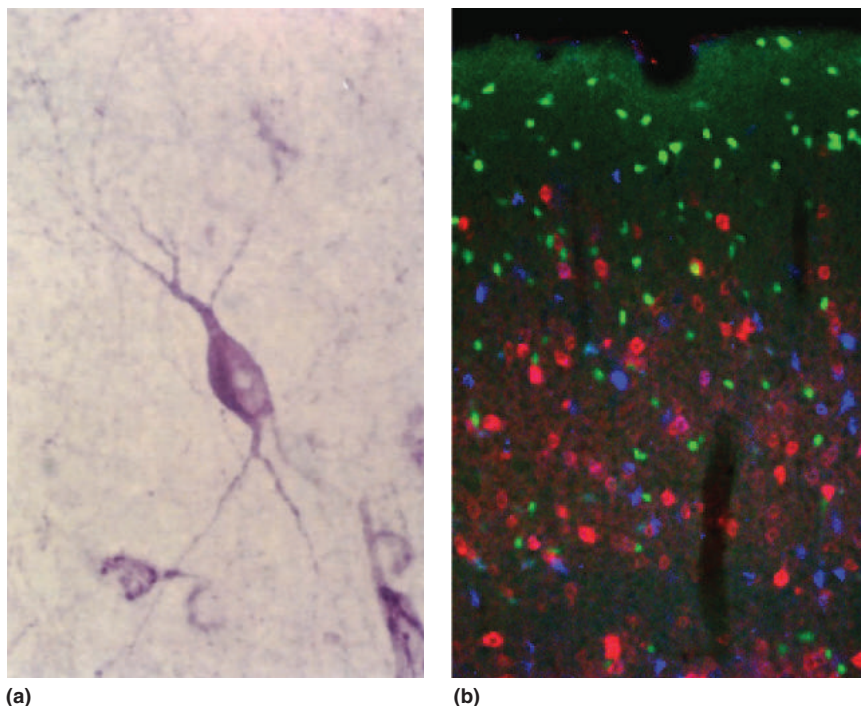


FIGURA 6.3

Localização de proteínas neuronais por imuno-histoquímica. (a) Um neurônio do córtex cerebral marcado com anticorpos que se ligam a um peptídeo neurotransmissor. (Fonte: cortesia dos Drs. Y. Amitai e S. L. Patrick.) (b) Três tipos distintos de neurônios no córtex cerebral, cada um marcado com um anticorpo distinto, conjugado com um marcador fluorescente de cor diferente (verde, vermelho e azul). (Fonte: cortesia dos Drs. S. J. Cruikshank e S. L. Patrick.) A imagem em **a** é mostrada em maior magnitude do que em **b**.

específicas. Existe um único RNAm para cada polipeptídeo sintetizado por um neurônio. O RNAm transcrito consiste em quatro tipos de nucleotídeos diferentes interligados em várias sequências para formar uma longa fita. Cada nucleotídeo tem a propriedade incomum de se ligar fortemente a outro nucleotídeo de forma complementar. Portanto, se a sequência de nucleotídeos em uma fita de RNAm for conhecida, é possível construir em laboratório uma fita complementar, que se ligará, como uma tira de velcro, à molécula de RNAm. A cadeia complementar é chamada de *sonda*, e o processo pelo qual a sonda se liga na molécula de RNAm é chamado de *hibridização* (Figura 6.4). Para verificar se o RNAm para um determinado peptídeo está localizado em um neurônio, marcamos quimicamente a sonda apropriada para que possa ser detectada e a aplicamos sobre uma secção do tecido encefálico, deixando tempo suficiente para que a sonda se ligue a todas as fitas de RNAm complementares e, então, lavamos para remover todas as sondas que não se ligaram. Por fim, procuramos os neurônios marcados.

Para visualizar as células que receberam hibridização *in situ*, as sondas podem ser marcadas quimicamente de várias maneiras. Uma abordagem comumente utilizada é a marcação radioativa. Como não podemos enxergar a radioatividade, as sondas hibridizadas são detectadas após o contato do tecido encefálico com um filme especial, sensível à emissão de radioatividade. Após a exposição ao tecido, o filme é revelado como uma fotografia, e as imagens negativas das células radioativas são visíveis como agrupamentos de pequenos pontos (Figura 6.5). É também possível a utilização de aparelhos de imageamento eletrônico-digitaes para detectar a radioatividade. Essa técnica de visualização da distribuição da radioatividade é denominada **autorradiografia**. Uma alternativa consiste em marcar as sondas com moléculas fluorescentes de cores brilhantes que podem ser visualizadas diretamente com um microscópio adequado. A hibridização *in situ* com fluorescência também é conhecida como FISH (do inglês, *fluorescence in situ hybridization*).

Em resumo, a imunocitoquímica é um método utilizado para visualizar a localização de moléculas específicas, incluindo proteínas, em secções de tecido

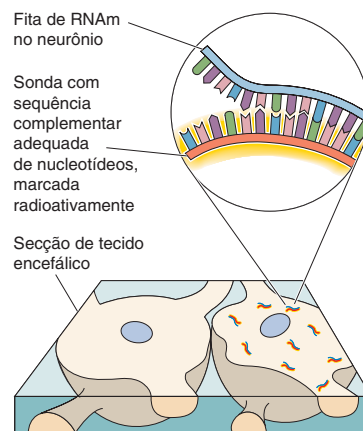
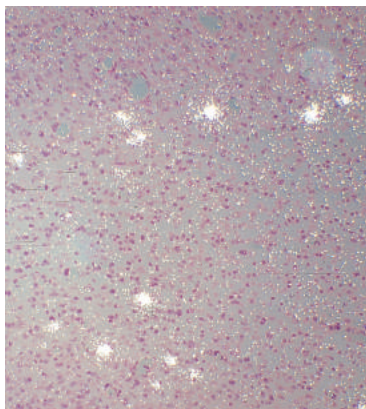


FIGURA 6.4

Hibridização *in situ*. As fitas de RNAm consistem em nucleotídeos arranjados em uma sequência específica. Cada um desses nucleotídeos se ligará a outro nucleotídeo complementar. No método de hibridização *in situ*, uma sonda sintética é construída contendo a sequência dos nucleotídeos complementares, permitindo sua ligação ao RNAm. Se a sonda for marcada, a localização das células que contêm o RNAm será revelada.



▲ **FIGURA 6.5**
Hibridização *in situ* do RNAm para um neurotransmissor peptídico em neurônios, visualizado por autorradiografia. São marcados apenas os neurônios que apresentam o RNAm correspondente, visíveis aqui como agrupamentos de pontos brancos. (Fonte: cortesia do Dr. S. H. C. Hendry.)

encefálico. A hibridização *in situ* é um método empregado para localizar transcritos específicos de RNAm para certas proteínas. Juntos, esses métodos nos permitem observar se um neurônio contém e sintetiza um candidato a transmissor, assim como moléculas associadas a ele.

Estudando a Liberação de Transmissores

Após estarmos convencidos de que um candidato a transmissor é sintetizado por um neurônio e está localizado no terminal pré-sináptico, devemos demonstrar que ele é realmente liberado após um estímulo. Em alguns casos, um conjunto específico de células ou axônios pode ser estimulado, enquanto coletamos amostras do fluido que banha seus alvos sinápticos. A atividade biológica da amostra pode ser testada, averiguando se ela mimetiza os efeitos das sinapses intactas, e, então, a amostra pode ser analisada quimicamente para revelar a estrutura da molécula ativa. Essa estratégia geral ajudou Loewi e Dale a identificarem a ACh como um transmissor em muitas sinapses periféricas.

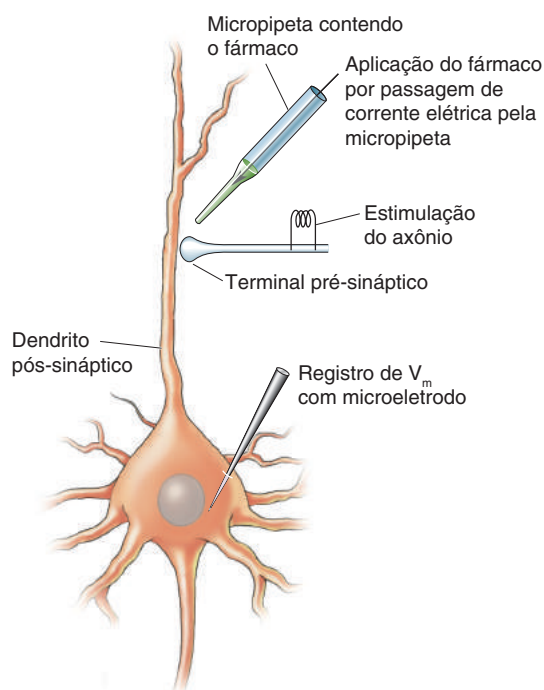
Ao contrário do sistema nervoso periférico (SNP) estudado por Loewi e Dale, que não faz parte nem do encéfalo, nem da medula espinhal, a maioria das regiões do sistema nervoso central (SNC) contém uma mistura diversificada de sinapses que utilizam diferentes neurotransmissores. Por isso, até recentemente era praticamente impossível estimular uma única população de sinapses contendo apenas um único neurotransmissor. Os pesquisadores tinham de se conformar em estimular muitas sinapses em uma região encefálica, coletando e medindo os produtos liberados. Uma maneira de fazer isso é usar fatias de estruturas encefálicas mantidas vivas *in vitro*. Para estimular a liberação, as fatias eram banhadas em uma solução contendo uma alta concentração de K^+ . Esse tratamento causa uma grande despolarização da membrana (ver Figura 3.19), estimulando, no tecido, a liberação do transmissor pelos terminais axonais. Como a liberação do transmissor requer entrada de Ca^{2+} no terminal axonal, é necessário demonstrar que a liberação do candidato a neurotransmissor pela fatia de tecido que sofreu despolarização se dá apenas quando íons Ca^{2+} estão presentes na solução de incubação. Novos métodos, como a optogenética (ver Quadro 4.2) agora tornam possível ativar apenas um tipo específico de sinapse por vez. Métodos genéticos são utilizados para induzir uma população específica de neurônios a expressar proteínas fotossensíveis, e, em seguida, esses neurônios podem ser estimulados com breves pulsos de luz que não têm qualquer efeito sobre as células vizinhas. Dessa forma, assume-se que os transmissores liberados sejam oriundos do tipo de sinapse selecionada por optogenética.

Mesmo após ter sido demonstrado que um candidato a transmissor é liberado por despolarização de forma dependente de Ca^{2+} , ainda não podemos ter certeza de que as moléculas coletadas do meio de incubação foram liberadas pelos terminais axonais; elas podem ter sido liberadas como um evento secundário à ativação sináptica. Essas dificuldades técnicas tornam o segundo critério, que visa a demonstrar que o candidato a transmissor é liberado pelo terminal axonal pré-sináptico sob estimulação, o critério mais difícil de satisfazer sem que haja equívocos para neurotransmissores no SNC.

Estudando o Mimetismo Sináptico

Estabelecer que uma molécula esteja localizada e sintetizada em um neurônio e que seja por ele liberada ainda não são critérios suficientes para a qualificar como um neurotransmissor. Um terceiro critério deve ser contemplado: a molécula deve produzir a mesma resposta causada pelo neurotransmissor naturalmente liberado pelo neurônio pré-sináptico.

Para investigar as ações pós-sinápticas de um candidato a transmissor, um método chamado de **microiontoforese** é por vezes utilizado. A maioria dos candidatos a neurotransmissor podem assumir carga elétrica líquida ao serem



◀ **FIGURA 6.6**

Microiontoforese. Esse método permite ao pesquisador aplicar uma quantidade muito pequena de fármacos ou de candidatos a neurotransmissores sobre a superfície dos neurônios. As respostas geradas pelos fármacos podem, então, ser comparadas às geradas pela estimulação sináptica.

dissolvidos em determinadas soluções. Uma pipeta de vidro com uma ponta muito fina, de poucos micrômetros de diâmetro, é preenchida com a solução ionizada. A ponta da pipeta é cuidadosamente posicionada próxima à membrana pós-sináptica, e o candidato a transmissor é liberado em quantidades muito pequenas, fazendo-se uma corrente elétrica passar através da pipeta. Os candidatos a neurotransmissor podem também ser ejetados da pipeta através de pulsos de alta pressão. Um microeletrodo posicionado no neurônio pós-sináptico pode ser usado para medir o efeito do candidato a transmissor sobre o potencial de membrana (Figura 6.6).

Se a iontoforese ou a aplicação da molécula por meio de pressão provoca alterações eletrofisiológicas que simulam os efeitos do transmissor liberado na sinapse e se forem cumpridos os outros critérios de localização, síntese e liberação, a molécula é então considerada um transmissor.

Estudando os Receptores

Cada neurotransmissor exerce seus efeitos pós-sinápticos por meio da ligação a receptores específicos. Como regra, dois neurotransmissores diferentes não se ligam a um mesmo receptor; entretanto, um neurotransmissor pode ligar-se a diferentes tipos de receptores. Cada um dos diferentes receptores aos quais um neurotransmissor se liga é dito um **subtipo de receptor**. Por exemplo, no Capítulo 5, vimos que a ACh atua em dois *subtipos* de receptores colinérgicos diferentes: um tipo está presente no músculo esquelético, e o outro, no músculo cardíaco. Ambos os subtipos também estão presentes em muitos outros órgãos e no SNC.

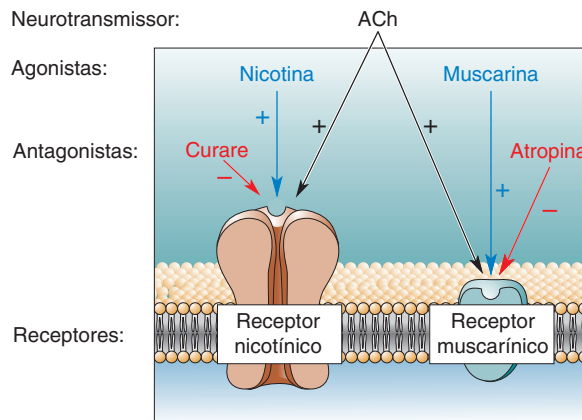
Os pesquisadores têm utilizado quase todos os métodos existentes de análises biológica e química no estudo dos diferentes subtipos de receptores dos vários sistemas de neurotransmissores. Três abordagens têm sido consideradas particularmente úteis: análise neurofarmacológica da transmissão sináptica, métodos de ligação ao receptor e análise molecular dos receptores proteicos.

Análise Neurofarmacológica. Muito do que sabemos sobre os subtipos de receptores foi inicialmente descoberto com o uso da análise neurofarmacológica. Por exemplo, os músculos esquelético e cardíaco respondem de modo diferente a vários fármacos colinérgicos. A *nicotina*, derivada da planta do tabaco, é um

► FIGURA 6.7

A neurofarmacologia da transmissão sináptica colinérgica.

Determinados sítios em receptores de transmissores podem ligar-se ao próprio transmissor (ACh), a um agonista que mimetiza a ação do transmissor ou a um antagonista que bloqueia os efeitos do transmissor ou dos agonistas.



agonista do receptor no músculo esquelético, mas não tem efeito no coração. Por outro lado, a *muscarina*, derivada de uma espécie venenosa de cogumelo, apresenta pouco ou nenhum efeito no músculo esquelético, mas é um agonista do subtipo de receptor colinérgico presente no coração. (Lembre-se que a ACh diminui a frequência cardíaca; a muscarina é tóxica porque provoca uma queda brusca na frequência cardíaca e na pressão arterial.) Dessa forma, dois subtipos de receptores de ACh podem ser distinguidos pela ação de diferentes substâncias. Na realidade, os receptores receberam os nomes dos seus agonistas: **receptores colinérgicos nicotínicos**, no músculo esquelético, e **receptores colinérgicos muscarínicos**, no coração. Os receptores nicotínicos e muscarínicos também estão presentes no encéfalo, e alguns neurônios apresentam ambos.

Outra forma de distinguir os subtipos de receptores é pelo uso de antagonistas seletivos. O veneno *curare*, usado em pontas de flecha na América do Sul, inibe a ação da ACh nos receptores nicotínicos (causando paralisia), e a *atropina*, derivada da planta beladona (também conhecida, no inglês, como *deadly nighshade* [sombra noturna mortal]), apresenta efeito antagonista de ACh nos receptores muscarínicos (Figura 6.7). (O colírio utilizado por oftalmologistas para dilatar as pupilas é baseado no efeito da atropina.)

Diferentes substâncias também foram utilizadas para distinguir diversos subtipos de receptores de glutamato, responsáveis por grande parte da excitação sináptica no sistema nervoso central. Três desses subtipos são os **receptores AMPA**, os **receptores NMDA** e os **receptores cainato**, assim denominados de acordo com seus agonistas químicos. (AMPA significa α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato, e NMDA significa

► FIGURA 6.8

A neurofarmacologia da transmissão sináptica glutamatérgica.

Existem três principais subtipos de receptores de glutamato, cada um dos quais liga glutamato e é ativado seletivamente por um agonista diferente.

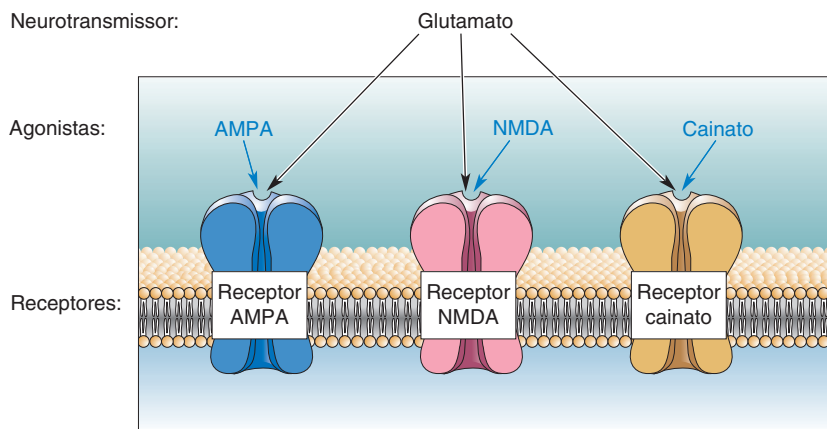


TABELA 6.1 Neurotransmissores, alguns receptores e sua farmacologia

Neurotransmissor	Subtipo de Receptor	Agonista	Antagonista
Acetilcolina (ACh)	Receptor nicotínico	Nicotina	Curare
	Receptor muscarínico	Muscarina	Atropina
Noradrenalina (NA)	Receptor α	Fenilefrina	Fenoxibenzamina
	Receptor β	Isoproterenol	Propranolol
Glutamato (Glu)	AMPA	AMPA	CNQX
	NMDA	NMDA	AP5
GABA	GABA _A	Muscimol	Bicuculina
	GABA _B	Baclofeno	Faclofeno
ATP	P2X	ATP	Suramina
Adenosina	Tipo A	Adenosina	Cafeína

N-metil-D-aspartato.) O neurotransmissor glutamato ativa todos os três subtipos, porém o AMPA age somente no receptor AMPA, o NMDA atua somente no receptor NMDA, e assim por adiante (Figura 6.8).

Análises farmacológicas semelhantes foram utilizadas para dividir os receptores NA em subtipos α e β , e para dividir os receptores GABA em subtipos GABA_A e GABA_B. O mesmo pode ser dito para praticamente todos os sistemas de neurotransmissores. Assim, fármacos seletivos têm sido extremamente úteis para categorizar as subclasses de receptores (Tabela 6.1). Além disso, a análise neurofarmacológica tem sido de grande importância para o estudo da contribuição dos sistemas de neurotransmissores na função encefálica.

Métodos de União de Ligantes. Como vimos anteriormente, o primeiro passo para estudar um sistema de neurotransmissores é normalmente a identificação do neurotransmissor. Entretanto, com a descoberta, na década de 1970, de que vários fármacos interagem seletivamente com receptores de neurotransmissores, os pesquisadores perceberam que poderiam usar esses compostos para iniciar a análise dos receptores, mesmo antes de o neurotransmissor propriamente dito ter sido identificado. Os pioneiros dessa abordagem foram Solomon Snyder e sua então estudante Candace Pert, da Universidade Johns Hopkins, os quais estavam interessados em estudar compostos chamados de *opióceos* (Quadro 6.1). Os *opióceos* são uma classe de moléculas derivadas do ópio, obtido de um tipo de papoula, clinicamente importantes e frequentemente utilizadas como drogas de abuso. Os *opioides* são uma classe mais ampla de produtos químicos com ações semelhantes a opiáceos, e podem ser tanto naturais quanto sintéticos. Os seus efeitos incluem alívio da dor, euforia, depressão respiratória e constipação.

Snyder e Pert inicialmente se perguntaram como heroína, morfina e outros opiáceos exerciam seus efeitos no encéfalo. Eles e outros pesquisadores hipotetizaram que os opiáceos poderiam ser agonistas de receptores específicos em membranas neuronais. Para testar essa ideia, compostos opiáceos foram marcados radioativamente e aplicados em quantidades reduzidas em membranas neuronais isoladas de diferentes partes do encéfalo. Se os receptores estivessem presentes na membrana, os opiáceos marcados se ligariam fortemente a eles. E foi exatamente isso que ocorreu. As substâncias radioativas marcaram sítios específicos nas membranas de alguns dos, mas não de todos, neurônios do encéfalo (Figura 6.9). Após a descoberta de receptores opioides, a pesquisa seguiu buscando identificar opioides endógenos, ou *endorfinas*, neurotransmissores de ocorrência natural que atuam sobre esses receptores. Dois peptídeos, denominados *encefalinas*, foram logo isolados a partir de tecido encefálico, e demonstrou-se que eram neurotransmissores opioides.



▲ FIGURA 6.9

Ligação a receptores opioides em uma fatia de encéfalo de rato.

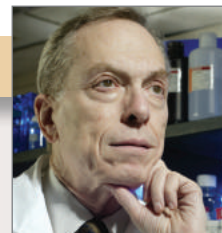
Um filme especial foi exposto a uma secção do encéfalo após ligantes radioativos terem se ligado aos receptores opioides. As regiões escuras contêm mais receptores do que as mais claras. (Fonte: Snyder, 1986, p. 44.)



QUADRO 6.1 A ROTA DA DESCOBERTA

Encontrando Receptores Opióides

por Solomon H. Snyder



Assim como muitas descobertas na ciência, a identificação dos receptores opióides não foi propriamente resultado de um desafio intelectual na busca sublime pelo puro conhecimento. Em vez disso, teve início com o presidente Nixon na sua “guerra às drogas”, em 1971, no auge da utilização amplamente divulgada de heroína por centenas de milhares de soldados norte-americanos no Vietnã. Para combater essa prática, Nixon nomeou como czar* da investigação de drogas de abuso o psiquiatra Jerome Jaffe, pioneiro no uso de metadona para o tratamento de viciados em heroína. Jaffe deveria coordenar bilhões de dólares em agências federais que incluíam o Departamento de Defesa** e os Institutos Nacionais de Saúde.***

Jerry, um bom amigo, insistiu para que direcionássemos nossa investigação aos “pobres soldados” do Vietnã. Comecei, então, a me perguntar como agem os opiáceos. A noção de que drogas agem em receptores, em sítios de reconhecimento específico, vinha sendo considerada desde a virada do século. Em princípio, é possível identificar esses receptores simplesmente avaliando a ligação de substâncias radioativas em membranas celulares. No entanto, inúmeros pesquisadores tinham aplicado essa estratégia para opiáceos sem sucesso.

Ao redor desse período, um novo membro do corpo docente da Universidade Johns Hopkins, Pedro Cuatrecasas, tinha seu laboratório adjacente ao meu, e nos tornamos grandes amigos. Pedro tinha recentemente ficado famoso por ter descoberto receptores para insulina. Seu sucesso contou com avanços metodológicos aparentemente simples, mas importantes. Os esforços anteriores para identificar receptores hormonais tinham falhado, uma vez que os hormônios podem se ligar a muitos locais inespecíficos, incluindo proteínas, carboidratos e lipídeos. A quantidade desses sítios inespecíficos seria provavelmente milhões de vezes maior do que o número de receptores específicos. Para identificar o “sinal” da ligação a receptores de insulina acima do “ruído” de interações inespecíficas, Pedro desenvolveu um ensaio de filtração simples. Considerando que a insulina deve aderir com mais força a seus receptores do que a locais inespecíficos, ele incubou membranas plasmáticas de fígado com insulina radioativa e verteu a mistura sobre filtros acoplados

a um sistema de vácuo que rapidamente aspirava o meio de incubação, permitindo que a membrana com insulina ligada ficasse presa aos filtros. Ele, então, “lavou” os filtros com grandes volumes de solução salina para remover as ligações inespecíficas, mas fez isso muito rapidamente, de modo a preservar a insulina ligada aos receptores.

Apesar da proximidade de Pedro, não me ocorreu imediatamente que a técnica aplicada com sucesso para a insulina poderia ser transferida para o problema do receptor de opióides. Em vez disso, eu tinha lido um artigo sobre o fator de crescimento do nervo, que mostrava que sua sequência de aminoácidos era semelhante à da insulina. Pedro e eu logo colaboramos em uma busca bem-sucedida pelo receptor do fator de crescimento do nervo. Só então eu reuni coragem para, a partir de proteínas como a insulina e o fator de crescimento do nervo, ampliar essa abordagem para moléculas muito menores, como os opiáceos. Uma pós-graduanda do meu laboratório, Candace Pert, estava ansiosa para assumir um novo projeto de pesquisa. Obtivemos uma droga radioativa e monitoramos sua ligação às membranas plasmáticas de tecido encefálico usando a máquina mágica de filtração do Pedro. O primeiro experimento durou cerca de apenas duas horas e foi bem-sucedido.

Em poucos meses conseguimos caracterizar diversas propriedades dos receptores opióides. Ao conhecer os sítios exatos onde os receptores estão concentrados no encéfalo foi possível explicar as principais ações de opiáceos, como euforia, alívio da dor, depressão respiratória e constrição pupilar. As propriedades dos receptores opióides se assemelham muito ao que se poderia esperar de neurotransmissores. Dessa forma, utilizamos uma abordagem semelhante à empregada na busca de receptores para neurotransmissores no encéfalo, e dentro de poucos anos tínhamos identificado receptores para a maioria dos opiáceos.

Essas descobertas levantaram uma pergunta óbvia: por que existem esses receptores? Os seres humanos não nasceram contendo morfina. Pode o receptor opióide ser um receptor para um novo transmissor que regula a percepção da dor e dos estados emocionais? Nós e outros grupos tentamos isolar tais neurotransmissores hipotéticos de ocorrência natural e que seriam semelhantes à morfina. John Hughes e Hans Kosterlitz, em Aberdeen, na Escócia, foram os primeiros a obter sucesso. Eles isolaram e determinaram as estruturas químicas das primeiras “endorfinas”, denominadas *encefalinas*. Em nosso laboratório, Rabi Simantov e eu determinamos a estrutura das encefalinas logo após a publicação do grupo escocês.

Desde os primeiros experimentos com a identificação de receptores opióides, até o isolamento das encefalinas, passaram-se apenas três anos – um intervalo de trabalho frenético e emocionante que mudou profundamente a forma como pensamos sobre as drogas e o encéfalo.

*N. de T. Nos Estados Unidos, o termo político informal “czar” é empregado em meios de comunicação e no uso popular para se referir a funcionários de alto nível que supervisionam uma política particular.

**N. de T. O Departamento de Defesa é um departamento federal dos Estados Unidos responsável pela coordenação e supervisão de todas as agências e funções do governo, relativas diretamente à segurança nacional e às suas forças armadas.

***N. de T. Os Institutos Nacionais de Saúde (NIH, do inglês, National Institutes of Health) é uma agência governamental do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, com sede em Bethesda, Maryland.

Qualquer composto químico que se liga a um sítio específico em um receptor é denominado *ligante* desse receptor. A técnica empregada para estudar receptores utilizando ligantes marcados de forma radioativa ou não radioativa é denominada **método de ligação ao ligante**. Observe que um ligante de um

receptor pode ser um agonista, um antagonista ou o próprio neurotransmissor químico. Os ligantes seletivos são extremamente valiosos para o isolamento de receptores de neurotransmissores e para a determinação de sua estrutura química. Métodos utilizando união de ligantes foram de enorme importância no mapeamento da distribuição anatômica dos diferentes receptores de neurotransmissores no encéfalo.

Análise Molecular. Houve uma explosão de informações sobre receptores de neurotransmissores nas últimas décadas, graças a métodos modernos para o estudo de moléculas proteicas. As informações obtidas com essas metodologias permitiram a divisão dos receptores de neurotransmissores em dois grupos: canais iônicos ativados por transmissores e receptores acoplados à proteína G (receptores metabotrópicos) (ver Capítulo 5).

Os neurobiólogos moleculares têm determinado a estrutura dos polipeptídeos que constituem muitas proteínas, e esses estudos têm levado a conclusões surpreendentes. A diversidade de subtipos de receptores era esperada, em virtude da ação de diferentes fármacos, mas a extensão dessa diversidade não foi devidamente apreciada até que os pesquisadores determinaram quantos polipeptídeos diferentes podem servir como subunidades de receptores funcionais.

Considere como exemplo o receptor GABA_A , um canal de cloreto ativado pelo transmissor. Cada canal requer cinco subunidades (semelhante ao canal iônico ativado pela ACh, Figura 5.14), e há cinco principais classes de subunidades proteicas, denominadas α , β , γ , δ e ρ . Pelo menos seis polipeptídeos diferentes (denominados $\alpha 1-6$) podem substituir um ao outro como subunidade α . Quatro polipeptídeos diferentes (denominados $\beta 1-4$) podem substituir um ao outro como subunidade β , e quatro polipeptídeos diferentes ($\gamma 1-4$) podem ser utilizados como subunidade γ . Embora essa provavelmente não seja a conta final, faremos um cálculo interessante. Se são necessárias cinco subunidades para formar um receptor do tipo GABA_A (canal dependente de ligante), e existem 15 possíveis subunidades que podem formá-lo, então poderiam existir 151.887 combinações possíveis de subunidades. Isso significa que existem pelo menos 151.887 potenciais subtipos de receptores do tipo GABA_A !

É importante reconhecer que a maioria das combinações possíveis de subunidades nunca é produzida por neurônios, e, mesmo se fosse produzida, não funcionaria adequadamente. Mesmo assim, é evidente que as classificações de receptores, como a que aparece na Tabela 6.1, ainda que úteis, subestimam seriamente a diversidade de subtipos de receptores no encéfalo.

QUÍMICA DE NEUROTRANSMISSORES

Pesquisas utilizando métodos como os discutidos anteriormente levaram à conclusão de que os principais neurotransmissores são aminoácidos, aminas e peptídeos. A evolução é conservadora e oportunista e muitas vezes encontra novos usos para coisas comuns e familiares. Isso parece ser também verdadeiro sobre a evolução de neurotransmissores. Na maioria das vezes, eles são similares ou idênticos aos compostos químicos básicos da vida, as mesmas substâncias que células de todas as espécies, de bactérias a girafas, utilizam em seu metabolismo. Os aminoácidos, blocos construtores das proteínas, são essenciais para a vida. A maioria das moléculas neurotransmissoras conhecidas são (1) aminoácidos, (2) aminas derivadas de aminoácidos ou (3) peptídeos construídos com aminoácidos. A ACh é uma exceção, mas ela é derivada da acetilcoenzima A (acetil-CoA), um produto ubíquo da oxidação de nutrientes na mitocôndria, e da colina, importante no metabolismo dos lipídeos no organismo.

Os aminoácidos e os transmissores aminérgicos são geralmente estocados e liberados por conjuntos separados de neurônios. A convenção estabelecida por Dale classifica os neurônios em grupos mutuamente exclusivos de acordo

com o neurotransmissor (colinérgicos, glutamatérgicos, GABAérgicos, e assim por diante). A ideia de que um neurônio tenha somente um neurotransmissor é muitas vezes denominada **princípio de Dale**. Muitos neurônios que contêm peptídeos violam o princípio de Dale, pois essas células normalmente liberam mais do que um neurotransmissor: um aminoácido ou uma amina e um peptídeo. Quando dois ou mais transmissores são liberados de um mesmo terminal nervoso, eles são denominados **cotransmissores**. Muitos exemplos de neurônios com cotransmissores foram identificados nos últimos anos, incluindo alguns que liberam dois transmissores pequenos (p. ex., GABA e glicina). Ainda assim, a maioria dos neurônios parece liberar somente um único tipo de neurotransmissor aminoácido ou aminérgico, os quais podem ser utilizados para agrupar esses neurônios em classes distintas e não sobrepostas. Consideraremos os mecanismos bioquímicos que diferenciam esses neurônios.

Neurônios Colinérgicos

A **acetilcolina (ACh)** é o neurotransmissor presente na junção neuromuscular, e, portanto, é sintetizada por todos os neurônios motores do tronco encefálico e da medula espinhal. Outras células colinérgicas contribuem para as funções de circuitos específicos no SNP e no SNC, como será visto no Capítulo 15.

A síntese da ACh requer uma enzima específica, denominada *colina-acetiltransferase (ChAT)* (Figura 6.10). Como todas as proteínas pré-sinápticas, a ChAT é sintetizada no corpo celular e transportada até o terminal axonal.



QUADRO 6.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Bombeando Íons e Transmissores

A “vida” de um neurotransmissor pode ser bastante excitante, mas a parte mais banal parece corresponder aos passos de sua reciclagem a partir da fenda sináptica, fazendo-o retornar, ao final, ao interior de uma vesícula. Quando se considera as sinapses, são as proteínas exóticas da exocitose e os inumeráveis receptores para transmissores que recebem a maior parte da publicidade. No entanto, os transportadores de neurotransmissores são muito interessantes por pelo menos duas razões: *eles são eficientes em um trabalho extraordinariamente difícil, e representam o sítio molecular onde agem muitas drogas psicoativas importantes.*

O trabalho árduo dos transportadores consiste em bombear moléculas de transmissores através de membranas com tanta eficiência que elas se tornam altamente concentradas em lugares bem pequenos. Existem dois tipos gerais de transportadores de neurotransmissores. Um tipo, o *transportador da membrana neuronal*, transporta o transmissor desde o líquido extracelular, inclusive da fenda sináptica, e acumula-o no citosol do terminal pré-sináptico em concentrações até 10 mil vezes maiores. Um segundo tipo, o *transportador vesicular*, por sua vez, carrega o transmissor para dentro de vesículas até que estas fiquem abarrotadas, com concentrações que podem ser até 100 mil vezes maiores do que as do citosol. Dentro das vesículas colinérgicas, por exemplo, a ACh pode atingir a incrível concentração de 1.000 mM, ou 1 molar – em outras palavras, praticamente duas vezes mais concentrada do que o sal na água do mar.

Como os transportadores conseguem produzir um aumento de concentração tão notável? Concentrar um composto químico é como carregar um peso morro acima; ambos os eventos são muito improváveis de ocorrer esponta-

neamente, a não ser que se aplique energia nesse trabalho. Lembre-se, do Capítulo 3, que as bombas iônicas na membrana plasmática utilizam ATP como fonte de energia para o transporte de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} contra os seus gradientes de concentração. Esses gradientes iônicos são fundamentais para estabelecer o potencial de repouso e para gerar a energia que impulsionará as correntes iônicas necessárias para os potenciais de ação e sináptico. Da mesma forma, as membranas de vesículas sinápticas possuem bombas que utilizam ATP para alimentar o transporte de H^+ para dentro de vesículas. Observe, contudo, que, uma vez que os gradientes iônicos são estabelecidos através da membrana, eles próprios podem ser utilizados como fontes de energia. Da mesma forma como a energia gasta para elevar pesos de um relógio cuco pode ser recuperada e, assim, manter as engrenagens e ponteiros do relógio girando (na medida em que os pesos lentamente descem novamente), os transportadores usam gradientes transmembrana de Na^+ ou H^+ como fonte de energia para mover moléculas transmissoras contra os gradientes de concentração. O transportador promove a redução de um gradiente transmembrana, de Na^+ ou de H^+ , a fim de construir um outro gradiente, o do transmissor.

Os transportadores são proteínas transmembrana grandes. Pode haver vários transportadores para um transmissor (p. ex., há pelo menos quatro subtipos de transportadores para GABA). A Figura A mostra como eles funcionam. Os transportadores da membrana plasmática usam mecanismo de *cotransporte*, carregando dois íons Na^+ , juntamente com uma molécula do transmissor. Por outro lado, os transportadores de membrana vesicular utilizam mecanismo de *antiporte*, trocando uma molécula do transmissor vinda do

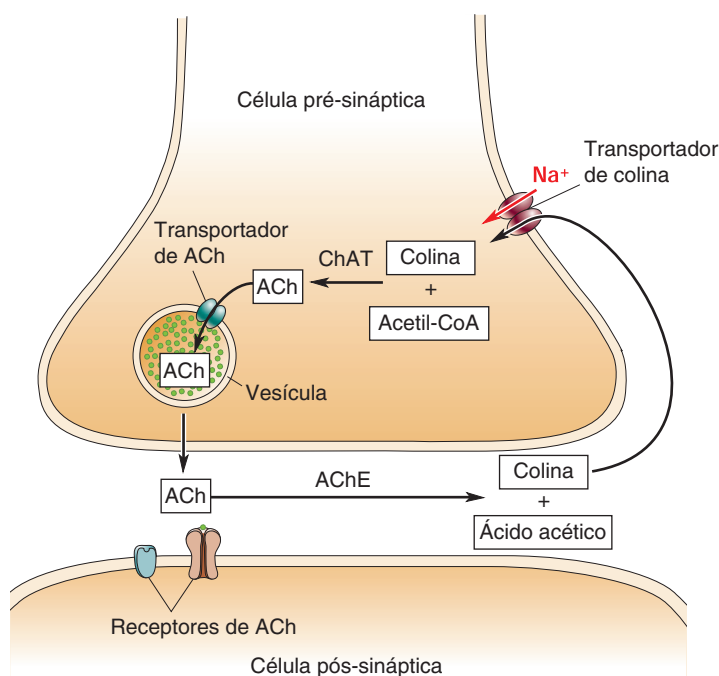


FIGURA 6.10
O ciclo vital da ACh.

citosol por um H^+ que sai da vesícula. As membranas vesiculares possuem bombas de H^+ que utilizam ATP como fonte de energia, mantendo, dessa forma, o seu interior muito ácido ou rico em prótons (i.e., íons H^+).

Qual é a relevância de tudo isso para fármacos e doenças? Muitas drogas psicoativas, como anfetaminas e cocaína, bloqueiam potentemente alguns transportadores. Por alterarem o processo de reciclagem normal de muitos neurotransmissores, essas drogas conduzem a um desequilí-

brio químico no encéfalo, que pode ter efeitos profundos no humor e no comportamento. Também é possível que defeitos nos transportadores possam levar a doenças psiquiátricas ou neurológicas; certamente, algumas das drogas que são úteis na terapêutica psiquiátrica funcionam bloqueando transportadores. São fascinantes, porém complexas, as numerosas ligações entre transmissores, drogas, doenças e tratamentos, e serão discutidas com maior profundidade nos Capítulos 15 e 22.

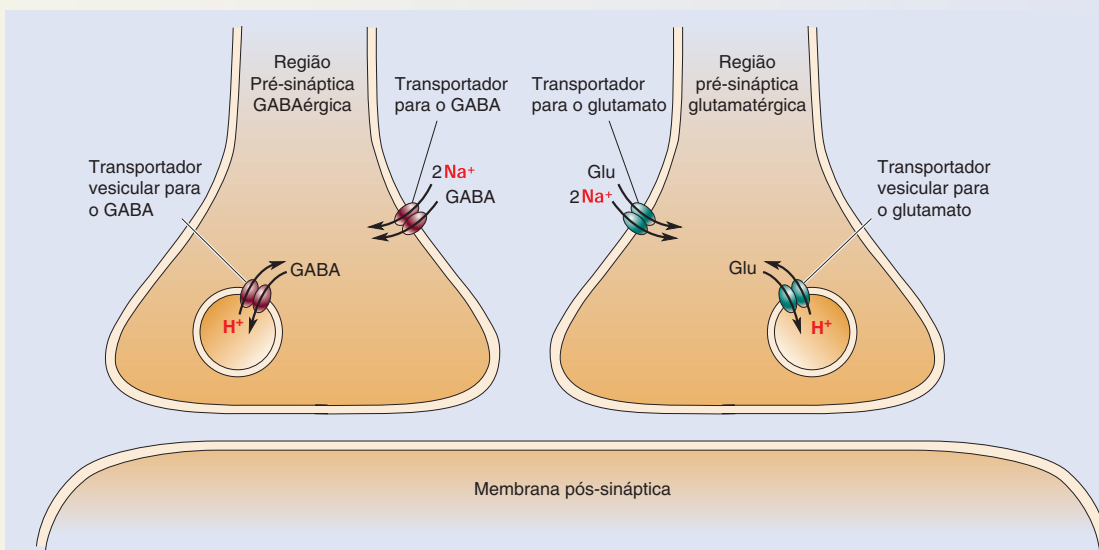
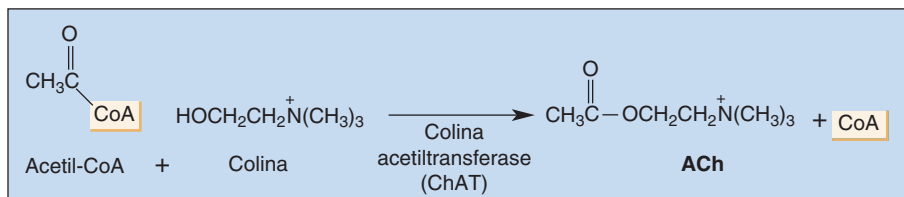


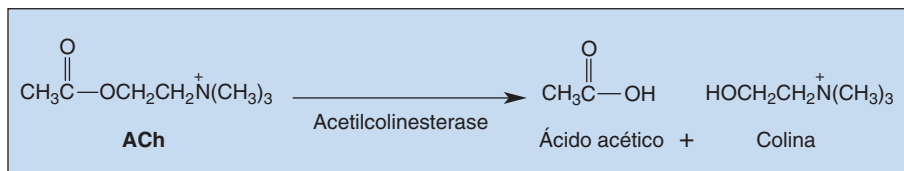
Figura A
Transportadores para transmissores.

► FIGURA 6.11

Acetilcolina. (a) Síntese de ACh. (b) Degradação de ACh.



(a)



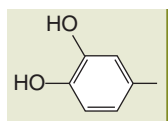
(b)

Somente os neurônios colinérgicos possuem a ChAT, de modo que essa enzima é um bom marcador para células que usam ACh como neurotransmissor. A técnica de imuno-histoquímica, utilizando anticorpos específicos para ChAT, por exemplo, pode ser empregada para identificar neurônios colinérgicos. A ChAT sintetiza a ACh no citosol do terminal axonal, e, posteriormente, o neurotransmissor é concentrado dentro de vesículas sinápticas, mediante a ação de um **transportador** vesicular de ACh (Quadro 6.2).

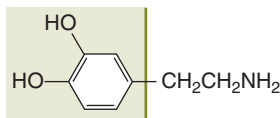
A ChAT transfere um grupo acetila da acetil-CoA para a colina (Figura 6.11a). A colina é proveniente do líquido extracelular, onde ela está presente em baixas concentrações, na ordem de micromolar. A colina é captada pelos terminais axonais de neurônios colinérgicos usando um transportador específico que requer cotransporte de Na^+ para captar colina mesmo contra o seu gradiente (ver Quadro 6.2). Como a disponibilidade de colina limita o quanto de ACh pode ser sintetizada no terminal axonal, o transporte de colina para dentro do neurônio é a **etapa limitante da velocidade** na síntese de ACh. Para certas doenças, nas quais uma deficiência na transmissão sináptica colinérgica tem sido observada, suplementos de colina na dieta são, às vezes, prescritos para aumentar os níveis de ACh no encéfalo.

Os neurônios colinérgicos também produzem a enzima que degrada ACh, a *acetilcolinesterase* (AChE). A AChE é secretada na fenda sináptica e está associada às membranas dos terminais axonais colinérgicos. No entanto, a AChE também é produzida por alguns neurônios não colinérgicos, portanto, essa enzima não é um marcador útil para sinapses colinérgicas, como é a ChAT.

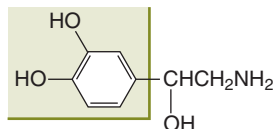
A AChE degrada a ACh em colina e ácido acético (Figura 6.11b). Isso acontece muito rapidamente, pois a AChE possui uma das taxas catalíticas mais rápidas entre todas as enzimas conhecidas. Grande parte da colina resultante é captada pelo terminal axonal colinérgico por meio de um transportador de colina e reutilizada para a síntese de ACh (ver seta vermelha na Figura 6.10). No Capítulo 5, mencionamos que a AChE é o alvo de muitos gases neurotóxicos e inseticidas. A inibição de AChE previne a quebra da ACh, prejudicando a transmissão em sinapses colinérgicas no músculo esquelético e no músculo cardíaco. Os efeitos agudos incluem marcada diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial; no entanto, a morte causada por inibição irreversível da AChE normalmente resulta de parada respiratória.



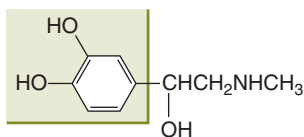
(a) Grupo catecol



Dopamina (DA)



Noradrenalina (NA)
(norepinefrina)



(b) Adrenalina
(epinefrina)

▲ FIGURA 6.12

As catecolaminas. (a) O grupo catecol. (b) Neurotransmissores catecolaminérgicos.

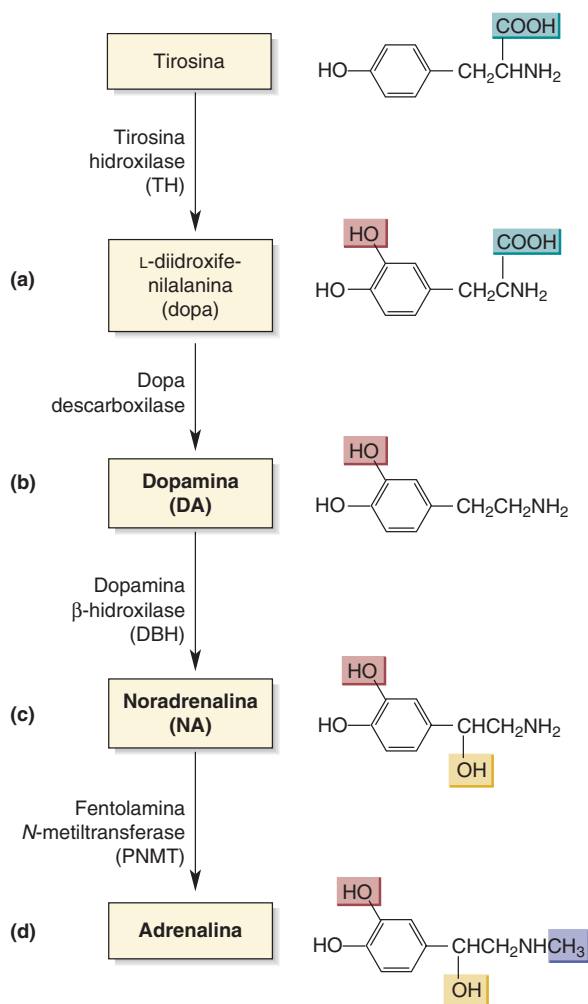
Neurônios Catecolaminérgicos

O aminoácido tirosina é o precursor para três diferentes neurotransmissores do tipo amina, apresentando uma estrutura química denominada *catecol* (Figura 6.12a). Esses neurotransmissores são coletivamente denominados

catecolaminas. Os neurotransmissores do tipo catecolamina são a **dopamina (DA)**, a **noradrenalina (NA)** e a **adrenalina**, também chamada de **epinefrina** (Figura 6.12b). Os neurônios catecolaminérgicos são encontrados em regiões do sistema nervoso envolvidas na regulação do movimento, do humor, da atenção e das funções viscerais (isso será discutido em detalhes no Capítulo 15).

Todos os neurônios catecolaminérgicos contêm a enzima *tirosina hidroxilase* (TH), a qual catalisa o primeiro passo na síntese das catecolaminas, a conversão da tirosina em um composto denominado **dopa** (L-di-hidroxifenilalanina) (Figura 6.13a). A atividade da TH determina a velocidade de síntese de catecolaminas. A atividade da enzima é regulada por vários sinais no citosol do terminal axonal. Por exemplo, uma liberação diminuída de catecolaminas pelo terminal axonal provoca um aumento na concentração de catecolaminas no citosol, inibindo, dessa forma, a TH. Esse tipo de inibição é denominado *inibição pelo produto final*. Por outro lado, durante períodos em que as catecolaminas são liberadas em grande quantidade, o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ que acompanha a liberação do neurotransmissor desencadeia um aumento na atividade da TH, e, assim, o suprimento do transmissor mantém-se conforme a demanda. Além disso, períodos prolongados de estimulação, na verdade, causam um aumento na síntese do RNAm que codifica essa enzima.

A dopa é convertida no neurotransmissor DA pela enzima *dopa-descarboxilase* (Figura 6.13b). A dopa-descarboxilase é abundante em neurônios



◀ **FIGURA 6.13**

A síntese de catecolaminas a partir da tirosina. Os neurotransmissores catecolaminérgicos estão em negrito.

catecolaminérgicos e, dessa forma, a quantidade de DA sintetizada depende principalmente da quantidade de dopa disponível. Na doença de Parkinson, em que ocorre distúrbio dos movimentos, os neurônios dopaminérgicos no encéfalo degeneram lentamente e acabam morrendo. Uma estratégia para o tratamento da doença de Parkinson é a administração de dopa, que promove um aumento na síntese de DA nos neurônios sobreviventes, aumentando a quantidade de DA disponível para a liberação. (Aprenderemos mais sobre dopamina e movimento no Capítulo 14.)

Os neurônios que utilizam NA como neurotransmissor contêm, além de TH e dopa-descarboxilase, a enzima *dopamina β-hidroxilase* (DBH), que converte DA em NA (Figura 6.13c). Curiosamente, a DBH não está no citosol, mas sim dentro das vesículas sinápticas. Assim, em terminais axonais noradrenérgicos, a DA é transportada do citosol para as vesículas sinápticas e lá transformada em NA.

O último na linha dos neurotransmissores catecolaminérgicos é a adrenalina (epinefrina). Os neurônios adrenérgicos possuem a enzima *fentolamina N-metiltransferase* (PNMT), que converte NA em adrenalina (Figura 6.13d). De modo curioso, a PNMT é encontrada no citosol de terminais axonais adrenérgicos. Assim, a NA precisa ser sintetizada inicialmente nas vesículas e depois liberada para o citosol para a conversão em adrenalina, e, então, a adrenalina deve ser transportada para dentro das vesículas para ser liberada. Além de atuar como um neurotransmissor no encéfalo, a adrenalina age como um hormônio quando é liberada pela glândula suprarrenal na corrente sanguínea. Como veremos no Capítulo 15, a adrenalina circulante atua em receptores por todo o corpo, de modo a produzir uma resposta visceral coordenada.

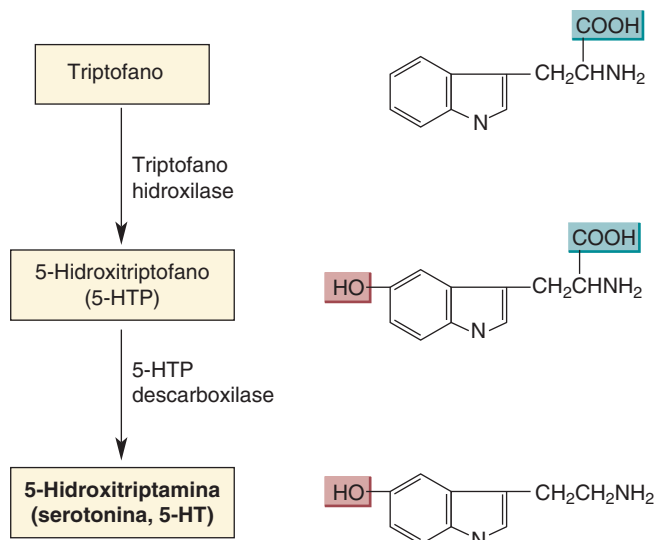
No sistema catecolaminérgico, não existe uma enzima para a degradação extracelular rápida, análoga à AChE. Ao contrário, a ação das catecolaminas na fenda sináptica é terminada pela captação seletiva dos neurotransmissores de volta para o terminal axonal, via transportadores dependentes de Na⁺. Esse passo é sensível a diferentes substâncias. Por exemplo, a anfetamina e a cocaína bloqueiam a captação de catecolaminas, prolongando, assim, a ação desses neurotransmissores na fenda sináptica. Uma vez no interior do terminal axonal, as catecolaminas podem ser recarregadas em vesículas sinápticas para reutilização, ou podem ser enzimaticamente destruídas pela ação da *monoaminoxidase* (MAO), uma enzima encontrada na membrana externa das mitocôndrias.

Neurônios Serotoninérgicos

O neurotransmissor do tipo amina **serotonina**, também chamado de *5-hidroxitriptamina* e abreviado como **5-HT**, é derivado do aminoácido triptofano. Os neurônios **serotoninérgicos** são relativamente poucos em número, mas, como veremos na Parte III, eles parecem desempenhar um papel importante nos sistemas encefálicos que regulam o humor, o comportamento emocional e o sono.

A síntese de serotonina ocorre em duas etapas, da mesma forma que a síntese da dopamina (Figura 6.14). O triptofano é convertido inicialmente no intermediário *5-hidroxitriptofano* (5-HTP) pela enzima *triptofano hidroxilase*. O 5-HTP é, então, convertido em 5-HT pela enzima *5-HTP descarboxilase*. A síntese de serotonina parece ser limitada pela disponibilidade de triptofano no líquido extracelular que banha os neurônios. A fonte encefálica de triptofano é o sangue, e a fonte de triptofano no sangue é a dieta (grãos, carne, produtos lácteos e chocolate são especialmente ricos em triptofano).

Após ser liberada do terminal axonal, a 5-HT é removida da fenda sináptica pela ação de um transportador específico. O processo de recaptação de serotonina, da mesma forma que aquele das catecolaminas, é sensível a vários diferentes fármacos. Por exemplo, numerosos antidepressivos e ansiolíticos utilizados clinicamente, incluindo fluoxetina (de nome comercial Prozac), são inibitórios



▲ FIGURA 6.14
A síntese de serotonina a partir de triptofano.

seletivos da recaptação da serotonina. Uma vez de volta ao citosol do terminal axonal serotoninérgico, o transmissor é transportado para a vesícula sináptica ou degradado pela MAO.

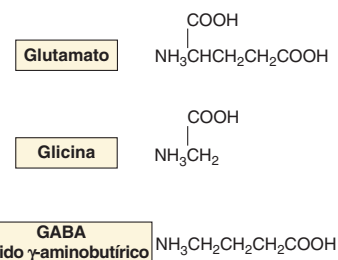
Neurônios Aminoacidérgicos

Os aminoácidos **glutamato (Glu)**, **glicina (Gli)** e **ácido gama-aminobutírico (GABA)** atuam como neurotransmissores na maioria das sinapses do SNC (Figura 6.15). Deles, somente o GABA ocorre exclusivamente naqueles neurônios que o usam como neurotransmissor; os demais estão entre os 20 aminoácidos que constituem as proteínas.

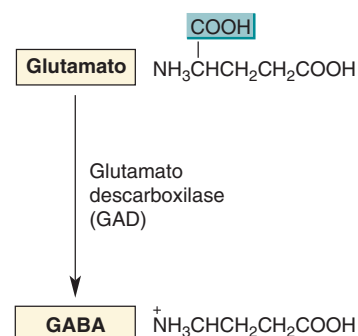
O glutamato e a glicina são sintetizados a partir da glicose e de outros precursores, utilizando enzimas que existem em todas as células. Diferenças na síntese desses aminoácidos entre os neurônios são, portanto, mais quantitativas do que qualitativas. Por exemplo, a concentração média de glutamato no citosol de terminais axonais glutamatérgicos foi estimada como algo em torno de 20 mM, duas a três vezes superior ao valor encontrado em células não glutamatérgicas. A distinção mais importante entre neurônios glutamatérgicos e não glutamatérgicos, contudo, é o transportador que carrega esse aminoácido para dentro das vesículas sinápticas. Em terminais axonais glutamatérgicos, mas não em outros tipos, o transportador de glutamato concentra glutamato até que ele atinja um valor em torno de 50 mM nas vesículas sinápticas.

Como o GABA não é um dos 20 aminoácidos usados na construção de proteínas, ele é sintetizado em quantidades apreciáveis somente por aqueles neurônios que o utilizam como neurotransmissor. O precursor para o GABA é o glutamato, e a enzima-chave de síntese é a *glutamato descarboxilase (GAD)* (Figura 6.16). A GAD, portanto, é um bom marcador de neurônios GABAérgicos. Estudos imunocitoquímicos têm mostrado que neurônios GABAérgicos estão amplamente distribuídos no encéfalo. Os neurônios GABAérgicos são as principais fontes de inibição sináptica no sistema nervoso. Assim, notavelmente, o principal neurotransmissor excitatório no encéfalo é convertido, em apenas um passo químico, no principal neurotransmissor inibitório do encéfalo!

A ação sináptica dos aminoácidos transmissores é finalizada pela captação seletiva para o interior do terminal pré-sináptico e para as células gliais, mais uma



▲ FIGURA 6.15
Aminoácidos neurotransmissores.



▲ FIGURA 6.16
A síntese de GABA a partir de glutamato.

vez por transportadores específicos dependentes de Na^+ . Dentro do terminal ou das células gliais, o GABA é metabolizado pela enzima *GABA transaminase*.

Outros Candidatos a Neurotransmissores e Mensageiros Intercelulares

Além das aminas e dos aminoácidos, algumas outras moléculas pequenas podem servir como mensageiros químicos entre neurônios. Uma das mais frequentes é o **trifosfato de adenosina (ATP)**, uma molécula-chave no metabolismo celular (ver Figura 2.13). O ATP é também um neurotransmissor. Ele concentra-se em todas as vesículas sinápticas no SNC e no SNP, sendo liberado na fenda sináptica por meio de potenciais pré-sinápticos de maneira dependente de Ca^{2+} , assim como os transmissores clássicos. O ATP é muitas vezes empacotado em vesículas juntamente com outros transmissores clássicos. Por exemplo, vesículas contendo catecolaminas podem apresentar uma concentração de 100 mM de ATP, uma quantidade enorme, além dos 400 mM da própria catecolamina. Nesse caso, a catecolamina e o ATP são cotransmissores. O ATP também atua como um cotransmissor com GABA, glutamato, ACh, DA, e transmissores peptídicos em diversos tipos de neurônios especializados.

O ATP excita diretamente alguns neurônios por meio da abertura de canais para cátions. Nesse sentido, algumas das funções de neurotransmissor do ATP são semelhantes às do glutamato e da ACh. O ATP liga-se a *receptores purinérgicos*, alguns dos quais são canais iônicos dependentes de transmissor. Existe também um grande grupo de receptores purinérgicos acoplados à proteína G. Após a sua liberação sináptica, o ATP é degradado por enzimas extracelulares, originando adenosina. A adenosina, por sua vez, não se enquadra na definição padrão de um neurotransmissor por não ser empacotada em vesículas, mas ativa diversos receptores seletivos de adenosina.

A descoberta mais interessante acerca dos neurotransmissores nos últimos anos é que pequenas moléculas lipídicas, denominadas **endocanabinoides** (canabinoides endógenos), podem ser liberadas de neurônios pós-sinápticos e agir no terminal pré-sináptico (Quadro 6.3). A comunicação nesse sentido, de “pós” para “pré”, é chamada de *sinalização retrógrada*; dessa forma, os endocanabinoides são considerados **mensageiros retrógrados**. Esse tipo de mensageiro serve como um sistema de retroalimentação, para regular as formas convencionais da transmissão sináptica, as quais, obviamente, direcionam-se do sentido “pré” para o “pós”. Os detalhes acerca da sinalização via endocanabinoides ainda estão surgindo, mas um mecanismo básico já está claro (Figura 6.17). O intenso disparo de potenciais de ação no neurônio pós-sináptico causa a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, promovendo a entrada de grandes quantidades de Ca^{2+} na célula, aumentando, dessa forma, a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular. Assim, a elevada $[\text{Ca}^{2+}]$ estimula a síntese de moléculas endocanabinoides a partir de lipídeos de membrana por ativação de enzimas de síntese de endocanabinoides.

Existem várias características incomuns dos endocanabinoides:

1. Eles não são empacotados em vesículas, como a maioria dos neurotransmissores; em vez disso, eles são fabricados rapidamente e de acordo com a demanda.
2. Eles são moléculas pequenas e permeáveis à membrana; uma vez sintetizados, eles podem difundir-se rapidamente através da membrana da sua célula de origem para contatar células vizinhas.
3. Eles ligam-se seletivamente ao receptor canabinoide tipo CB1, que se localiza principalmente em certos terminais pré-sinápticos.

Os receptores CB1 são acoplados a proteínas G, e seu principal efeito frequentemente é a diminuição da abertura de canais de cálcio pré-sinápticos. Com



QUADRO 6.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Seu Encéfalo Sob a Ação de Endocanabinoides

A maioria dos neurotransmissores foi descoberta muito antes dos seus receptores, mas novas técnicas têm revertido essas tendências tradicionais. Nesta história, os receptores foram descobertos antes de seus transmissores.

Cannabis sativa é o nome botânico para a planta que produz o cânhamo, uma fibra usada para fabricar cordas e tecidos. Atualmente, a *cannabis* é muito mais popular como droga psicoativa do que como matéria prima para o cânhamo. Ela é vendida amplamente e, em geral, de forma ilegal, como *marijuana* ou haxixe, embora usos médicos de compostos relacionados com a *cannabis* estejam lentamente sendo reconhecidos, e o uso médico ou recreacional está sendo legalizado em alguns estados norte-americanos e em outras partes do mundo. Os chineses foram os primeiros a reconhecer as potentes propriedades psicoativas da *cannabis* há 4 mil anos, porém a sociedade ocidental conheceu as suas propriedades intoxicantes somente no século XIX, quando as tropas de Napoleão III retornaram para a França com o haxixe egípcio. Assim foi o relato de um membro da Comissão de Ciências e Artes de Napoleão, em 1810: “Para os egípcios, o cânhamo é uma planta por excelência, não para os usos que fazemos dela na Europa e em muitos outros países, mas por seus efeitos peculiares. O cânhamo cultivado no Egito é realmente intoxicante e narcótico” (citado em Piomelli, 2003, p. 873).

Em doses reduzidas, os efeitos da *cannabis* podem ser euforia, sentimentos de calma e relaxamento, percepções alteradas, redução da dor, aumento do riso e da loquacidade, fome e confusão mental, assim como uma redução na capacidade de resolução de problemas, na memória de curta duração e no desempenho psicomotor (i.e., as habilidades necessárias para dirigir um automóvel). Altas doses de *cannabis* podem provocar profundas mudanças de personalidade e mesmo alucinações. Recentemente, algumas formas de *cannabis* foram aprovadas para uso medicinal limitado nos Estados Unidos, particularmente para tratar náusea e vômitos em pacientes com câncer que são submetidos à quimioterapia e para estimular o apetite em alguns pacientes aidéticos.

O ingrediente ativo da *cannabis* é uma substância química oleosa, chamada de Δ^9 -tetra-hidrocanabinol, ou THC. Durante o final dos anos 1980, foi descoberto que o THC pode se ligar com especificidade a receptores “canabinoides” no encéfalo, os quais são acoplados à proteína G, principalmente nas áreas do controle motor, no córtex cerebral e nas vias da dor. Praticamente ao mesmo tempo, um grupo no Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (National Institute of Mental Health) clonou o gene para um receptor desconhecido (ou “órfão”) acoplado à proteína G. A continuação dos trabalhos mostrou que o receptor desconhecido era um receptor canabinoide (CB). Atualmente, são conhecidos dois tipos de receptores canabinoides: receptores CB1, presentes

no encéfalo, e receptores CB2, presentes principalmente em tecidos do sistema imune em outras partes do corpo.

Notavelmente, o encéfalo tem mais receptores CB1 do que qualquer outro receptor acoplado à proteína G. O que eles estão fazendo nesse tecido? Ainda não sabemos, mas estamos bastante seguros de que eles não evoluíram para se ligar ao THC do cânhamo. O ligante natural para um receptor nunca é a droga sintética, a toxina da planta ou o veneno de cobra que possa ter ajudado a identificar um determinado receptor no início. É muito mais provável que os receptores canabinoides tenham como ligantes moléculas sinalizadoras produzidas naturalmente pelo encéfalo: neurotransmissores tipo THC, denominados *endocanabinoides*. A investigação identificou duas principais moléculas endocanabinoides: a anandamida (de *Ananda*, palavra sânscrita para “felicidade interna”) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Tanto a anandamida quanto o 2-AG são moléculas lipídicas pequenas (Figura A), bastante diferentes de qualquer outro neurotransmissor conhecido.

À medida que a busca por novos transmissores continua, está em andamento a procura por compostos mais seletivos que se liguem aos receptores CB. Os canabinoides são potencialmente úteis para o alívio da náusea, a supressão da dor, o relaxamento muscular, o tratamento de convulsões e a redução da pressão intraocular no glaucoma. Os antagonistas de receptores CB1 foram recentemente testados como supressores do apetite, porém causam efeitos colaterais indesejados. As terapias com canabinoides poderão ser mais viáveis se novos medicamentos forem desenvolvidos mantendo os benefícios terapêuticos sem causar efeitos colaterais psicoativos ou outros efeitos adversos.

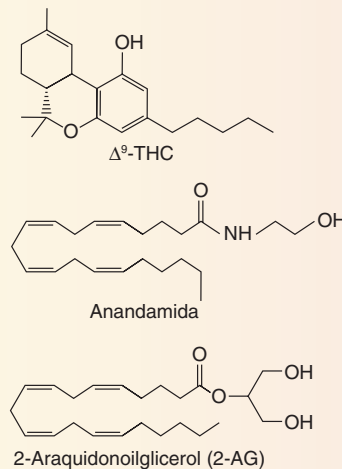
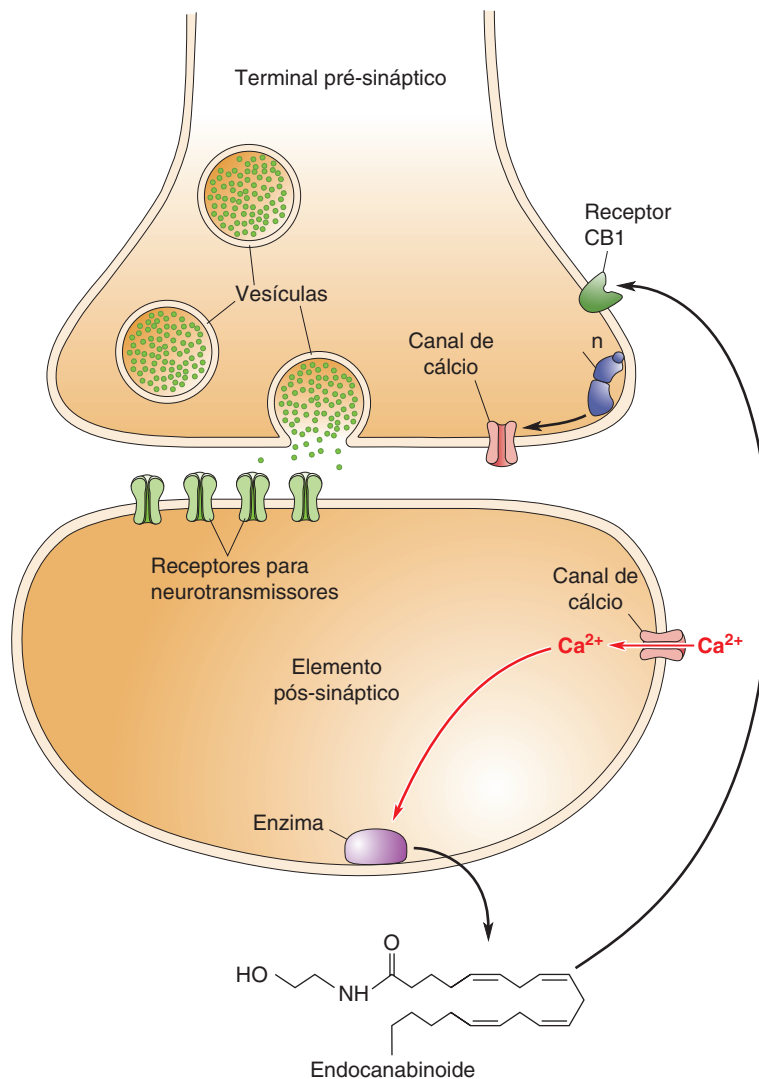


Figura A
Endocanabinoides.

os canais de cálcio inibidos, a capacidade do terminal pré-sináptico de liberar o neurotransmissor (geralmente GABA ou glutamato) fica prejudicada. Assim, quando um neurônio pós-sináptico está muito ativo, ele libera endocanabinoides, que suprimem o estímulo inibitório ou excitatório aplicado sobre esse neurônio (dependendo de quais terminais pré-sinápticos tenham receptores CB1).

► FIGURA 6.17
Sinalização retrógrada via endocanabinoides.



Esse mecanismo geral de endocanabinoides é utilizado em todo o SNC, para uma ampla gama de funções que ainda não compreendemos completamente.

Um dos mensageiros químicos mais exóticos a ser proposto para a comunicação intercelular é, na verdade, uma molécula gasosa, o óxido nítrico (NO). Os gases monóxido de carbono (CO) e sulfeto de hidrogênio (H_2S) também foram sugeridos como mensageiros no encéfalo, embora ainda falem evidências para a função de “gasotransmissor”. Estes são os mesmos NO, monóxido de carbono e sulfeto de hidrogênio que são muitas vezes importantes poluentes do ar. O NO é sintetizado a partir do aminoácido arginina em várias células do corpo e possui efeitos biológicos potentes, particularmente na regulação do fluxo sanguíneo. No sistema nervoso, o NO pode ser um outro exemplo de mensageiro retrógrado. Como o NO é pequeno e permeável a membranas, de modo semelhante aos endocanabinoides, ele pode difundir-se muito mais livremente do que outras moléculas transmissoras, até mesmo passando através de uma célula para afetar outra situada mais além. Sua influência, em vez de ser restrita ao sítio das células que o liberaram, pode se distribuir ao longo de uma região pequena do tecido local. Por outro lado, o NO é evanescente e é rapidamente degradado. As funções de transmissores gasosos estão sendo extensivamente estudadas e calorosamente debatidas.

Antes de abandonar o tópico da química dos neurotransmissores, chamaremos a atenção, uma vez mais, para o fato de que muitos dos compostos químicos que chamamos de neurotransmissores podem também estar presentes em altas concentrações em partes não neurais do corpo. Um composto químico pode servir a dois propósitos, mediando a comunicação no sistema nervoso ou fazendo algo completamente diferente em outro local. Os aminoácidos, obviamente, são utilizados para sintetizar proteínas em todo o organismo. O ATP é a fonte de energia para todas as células. O NO é liberado das células endoteliais e causa o relaxamento do músculo liso dos vasos sanguíneos. (Uma consequência é a ereção peniana nos machos.) As células com os níveis mais elevados de ACh não estão no encéfalo, mas na córnea do olho, onde não existem receptores para a ACh. Da mesma forma, os níveis mais elevados de serotonina não estão em neurônios, mas em plaquetas do sangue. Essas observações realçam a importância de uma análise rigorosa antes que se atribua a uma substância química o papel de neurotransmissor.

A operação de um sistema de neurotransmissores é como uma peça em dois atos. O primeiro ato é pré-sináptico e culmina com a elevação transitória da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica. Estamos agora prontos para seguir para o segundo ato, a geração de sinais elétricos e bioquímicos no neurônio pós-sináptico. Os principais atores são os canais com portão, ativados por transmissores, e os receptores acoplados a proteínas G.

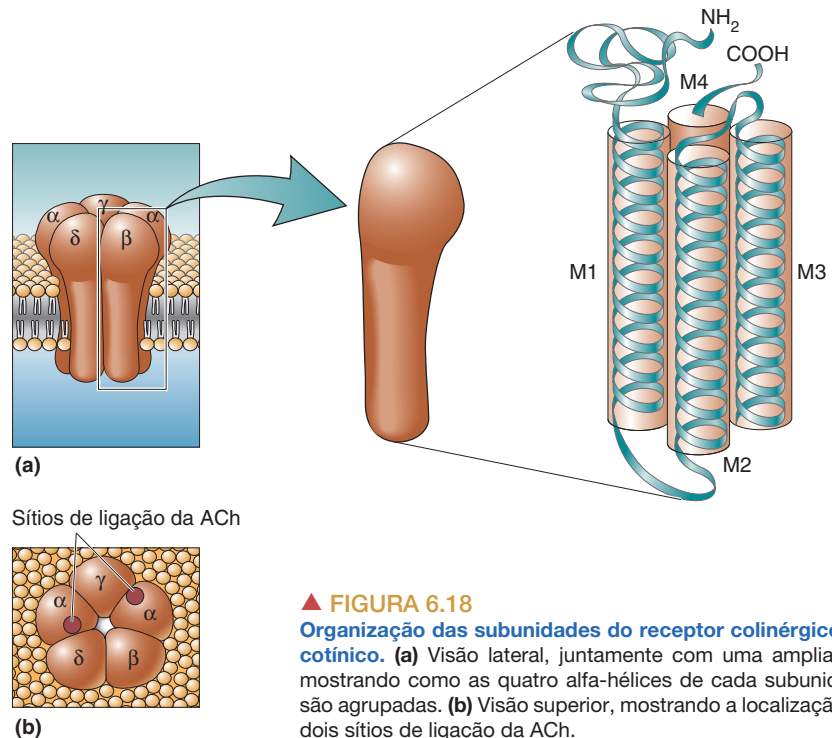
CANAIS ATIVADOS POR TRANSMISSORES

No Capítulo 5, aprendemos que a ACh e os aminoácidos neurotransmissores medeiam a transmissão sináptica rápida, agindo em canais iônicos ativados por transmissores. Esses canais são magníficas máquinas minúsculas. Um único canal pode ser um detector sensível de substâncias químicas e de variações de voltagem, pode regular o fluxo de correntes surpreendentemente grandes com uma enorme precisão, pode peneirar e selecionar entre íons muito semelhantes e pode ser regulado por outros sistemas de receptores. No entanto, cada canal tem somente 11 nm de comprimento, quase invisível com o melhor método de microscopia eletrônica auxiliado por computador.

A Estrutura Básica dos Canais Ativados por Transmissores

O mais estudado canal iônico ativado por transmissor é o receptor nicotínico da ACh na junção neuromuscular, no músculo esquelético. Ele é um pentâmero, uma amálgama de cinco subunidades proteicas arrumadas como as tábuas encurvadas de um barril para formar um único poro através da membrana (Figura 6.18a). Quatro tipos diferentes de polipeptídeos são usados como subunidades para o receptor nicotínico, designados α , β , γ e δ . Um canal maduro completo é formado por duas subunidades α e uma subunidade de cada um dos demais tipos, β , γ e δ (abreviado como $\alpha_2\beta\gamma\delta$). Existe um sítio de ligação para a ACh em cada uma das subunidades α ; a ligação simultânea de ACh em ambos os sítios é necessária para a abertura do canal (Figura 6.18b). O receptor colinérgico nicotínico em neurônios também é um pentâmero, porém, ao contrário do receptor do músculo, a maioria desses receptores é formada somente por subunidades α e β (em uma proporção $\alpha_3\beta_2$).

Embora cada tipo de subunidade tenha uma estrutura primária diferente, existem segmentos nos quais as diferentes cadeias de polipeptídeos possuem uma sequência similar de aminoácidos. Por exemplo, cada subunidade polipeptídica possui quatro segmentos separados que se dobrarão como alfa-hélices (ver Figura 6.18a). Como os resíduos de aminoácidos desses segmentos são



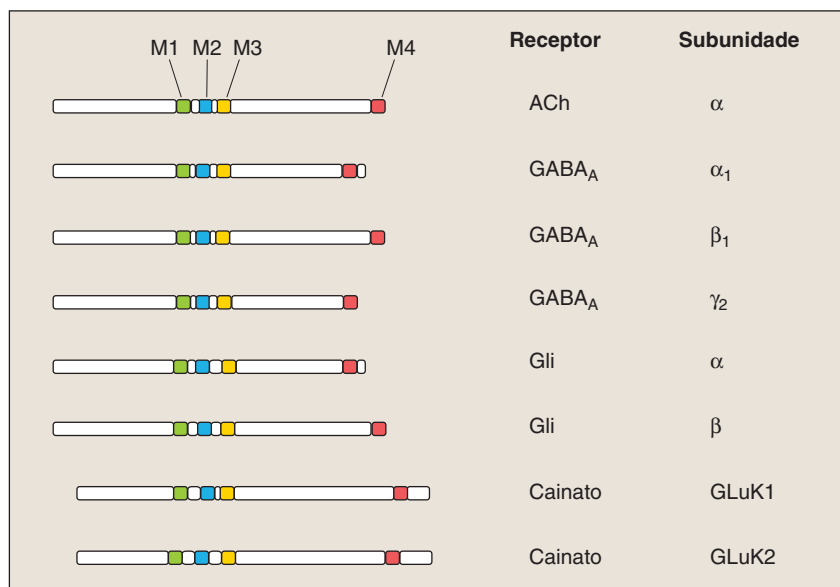
hidrofóbicos, acredita-se que as quatro alfa-hélices estejam posicionadas onde o polipeptídeo atravessa a membrana, entrando e saindo da célula, à semelhança das alças dos poros nos canais de sódio e de potássio (ver Capítulos 3 e 4).

As estruturas primárias das subunidades de outros canais ativados por transmissores no encéfalo já foram determinadas, e existem similaridades óbvias entre elas (Figura 6.19). A maior parte contém os quatro segmentos hidrófobos que atravessam a membrana, como nas subunidades do receptor nicotínico ACh, do receptor GABA_A e do receptor da glicina. Esses três receptores de neurotransmissores são complexos pentaméricos de subunidades (Figura 6.19b). Os canais ativados por glutamato são ligeiramente diferentes. Os receptores de glutamato são tetrâmeros, formados por quatro subunidades que compreendem um canal funcional. A região M2 das subunidades do receptor de glutamato não atravessa a membrana e, em vez disso, forma um grampo que entra e sai da membrana em seu lado citosólico (Figura 6.19c). A estrutura dos receptores de glutamato assemelha-se à de alguns canais de potássio (ver Figura 3.17), o que inspirou a surpreendente hipótese de que os receptores de glutamato e os canais de potássio evoluíram de um canal iônico ancestral comum. Os receptores purinérgicos (ATP) também apresentam uma estrutura incomum. Cada subunidade tem apenas dois segmentos que atravessam a membrana, e três subunidades formam um receptor completo.

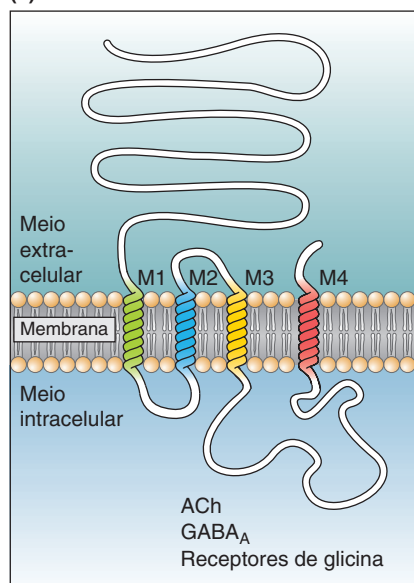
As variações mais interessantes entre as estruturas dos canais são aquelas responsáveis pelas suas diferenças. Diferentes sítios de ligação ao transmissor permitem que um canal responda ao Glu, ao passo que outro responda ao GABA; certos aminoácidos em torno do estreito poro iônico permitem que apenas Na⁺ e K⁺ possam fluir através de alguns canais, Ca²⁺ através de outros, e apenas Cl⁻ através de outros.

Canais Ativados por Aminoácidos

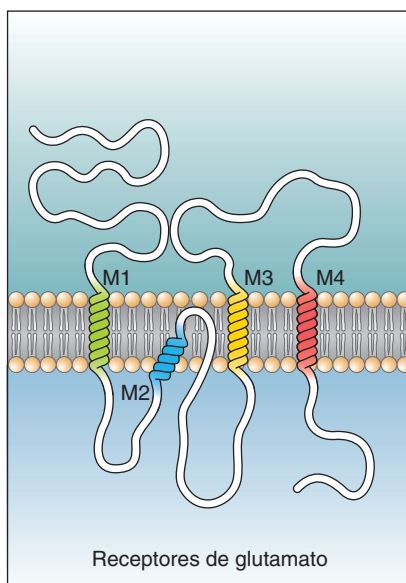
Os canais ativados por aminoácidos medeiam a maior parte da transmissão sináptica rápida no SNC. Examinaremos mais detalhadamente suas funções,



(a)



(b)



(c)

FIGURA 6.19

Similaridades nas estruturas das subunidades de diferentes canais iônicos ativados por transmissor.

(a) Se os polipeptídeos de várias subunidades de canais fossem estendidos em uma linha, é assim que eles seriam comparados uns aos outros. Eles têm em comum as quatro regiões chamadas M1 a M4, que são segmentos em que os polipeptídeos se enrolam em alfa-hélices que atravessam a membrana. Os receptores cainato são subtipos de receptores de glutamato. (b) As regiões M1 a M4 da subunidade α do receptor de ACh posicionadas através da membrana. (c) As regiões M1 a M4 das subunidades do receptor de glutamato; M1, M3 e M4 ocupam toda a espessura da membrana, ao passo que o segmento M2 fica apenas parcialmente inserido na membrana.

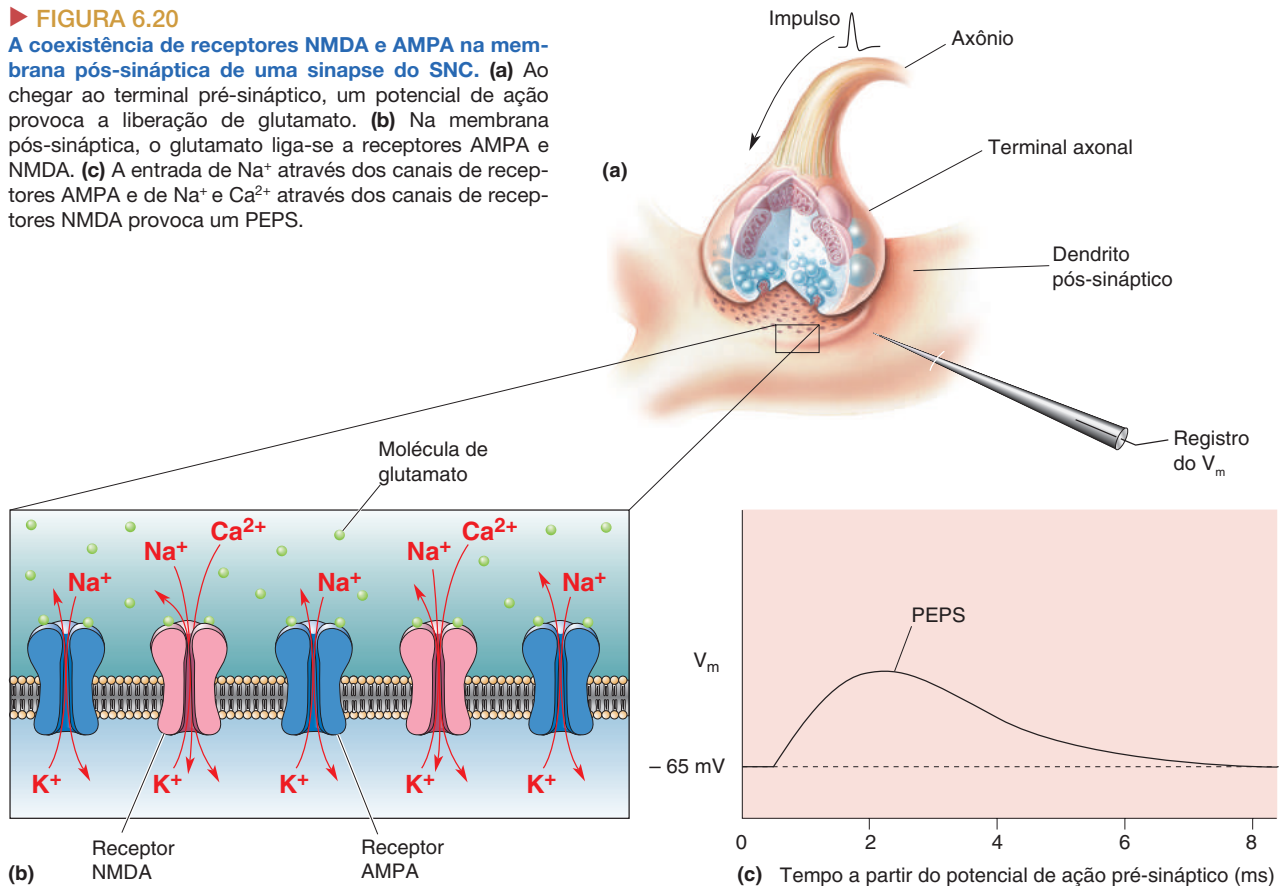
pois eles são centrais em tópicos tão diversos como sistemas sensoriais, memória e doenças. Muitas das propriedades desses canais os distinguem uns dos outros e definem suas funções no encéfalo.

- A *farmacologia* dos seus sítios de ligação descreve quais transmissores os modulam e como distintos fármacos interagem com eles.
- A *cinética* do processo de ligação do transmissor e da abertura ou do fechamento do canal determina a duração do seu efeito.
- A *seletividade* dos canais iônicos determina se eles produzem excitação ou inibição e se Ca^{2+} entra na célula em quantidades significativas.
- A *condutância* de canais abertos ajuda a determinar a magnitude dos seus efeitos.

Todas essas propriedades são um resultado direto da estrutura molecular dos canais.

► FIGURA 6.20

A coexistência de receptores NMDA e AMPA na membrana pós-sináptica de uma sinapse do SNC. (a) Ao chegar ao terminal pré-sináptico, um potencial de ação provoca a liberação de glutamato. (b) Na membrana pós-sináptica, o glutamato liga-se a receptores AMPA e NMDA. (c) A entrada de Na^+ através dos canais de receptores AMPA e de Na^+ e Ca^{2+} através dos canais de receptores NMDA provoca um PEPS.



Canais Ativados por Glutamato. Como discutido anteriormente, três subtipos de receptores para o glutamato possuem os nomes dos seus agonistas seletivos: AMPA, NMDA e cainato. Cada um deles é um canal iônico ativado por glutamato. Os receptores ativados por AMPA e NMDA medeiam a maior parte da transmissão sináptica excitatória rápida no encéfalo. Os receptores ativados por cainato também existem em todo o encéfalo, em ambas as membranas pré e pós-sinápticas, porém suas funções ainda não são bem compreendidas.

Os canais ativados por AMPA são permeáveis ao Na^+ e ao K^+ , e a maioria deles não é permeável ao Ca^{2+} . O efeito resultante da ativação desses canais durante potenciais negativos normais de membrana é de promover um excesso de cátions dentro da célula (i.e., maior entrada de Na^+ do que saída de K^+), provocando uma despolarização rápida e grande. Portanto, os receptores AMPA medeiam a transmissão excitatória em sinapses do SNC de uma maneira semelhante à excitação sináptica mediada por receptores nicotínicos nas junções neuromusculares.

Os receptores AMPA coexistem com os receptores NMDA em muitas sinapses no encéfalo, de modo que a maioria dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) mediados por glutamato possuem componentes mediados por ambos (Figura 6.20). Os canais ativados por NMDA também causam excitação celular por meio da entrada de grande quantidade de Na^+ , mas diferem dos receptores AMPA de duas maneiras muito importantes: (1) os canais ativados por NMDA são permeáveis ao Ca^{2+} , e (2) a corrente de influxo iônico através de canais NMDA é dependente de voltagem. Discutiremos cada uma dessas propriedades a seguir.

Seria difícil exagerar a importância do Ca^{2+} intracelular para as funções da célula. Já vimos que o Ca^{2+} pode desencadear a liberação do neurotransmissor pré-sináptico. No terminal pós-sináptico, o Ca^{2+} pode também ativar muitas enzimas, regular a abertura de diversos canais e afetar a expressão gênica. Em grandes quantidades, o Ca^{2+} pode, ainda, provocar morte celular (Quadro 6.4). Portanto, a ativação dos receptores NMDA pode, a princípio, causar mudanças extensas e duradouras no neurônio pós-sináptico. De fato, como veremos no Capítulo 25, a entrada de Ca^{2+} pelo canal do receptor NMDA pode desencadear as mudanças que levam à memória de longo prazo.

Quando o canal de NMDA abre, íons Ca^{2+} e Na^+ entram na célula (e K^+ sai), mas a magnitude dessa corrente iônica de entrada depende do potencial de membrana pós-sináptico de uma forma especial, por um motivo não usual. Quando o glutamato se liga ao receptor NMDA, o poro abre normalmente. No entanto, no potencial de membrana negativo normal de repouso, o canal torna-se obstruído por íons Mg^{2+} , e este “bloqueio por magnésio” impede que outros íons passem livremente através do canal NMDA. O Mg^{2+} sai do poro apenas quando a membrana é despolarizada, geralmente após a ativação dos receptores AMPA nas mesmas sinapses ou em sinapses vizinhas. Dessa forma, além de ser ativada por transmissor, a corrente iônica através do canal NMDA é *dependente de voltagem*.



QUADRO 6.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Venenos Empolgantes: Excesso de uma Coisa Boa

Os neurônios do encéfalo de mamíferos quase nunca se regeneram, de modo que cada neurônio morto é um a menos que temos para pensar. Uma das ironias fascinantes da vida e da morte de neurônios é que o glutamato, o principal neurotransmissor encefálico, é também um indutor de morte neuronal. Uma grande porcentagem das sinapses do encéfalo libera glutamato, e ele é estocado em grandes quantidades. Mesmo o citosol de neurônios não glutamatérgicos possui uma concentração muito alta de glutamato, acima de 3 mM. Uma observação assustadora é que, se essa concentração de glutamato for aplicada no lado externo de neurônios isolados, eles morrerão em poucos minutos. Mae West disse certa vez que “Muito de uma coisa boa pode ser maravilhoso”, mas ela evidentemente não estava se referindo ao glutamato.

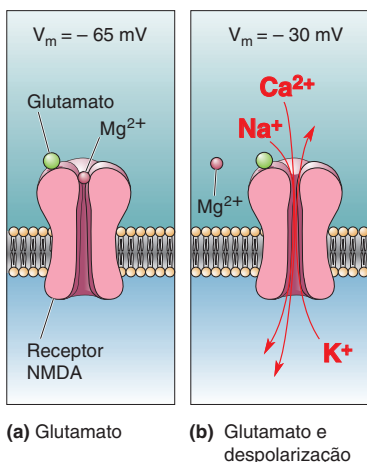
A alta taxa metabólica do encéfalo exige um suprimento contínuo de oxigênio e glicose. Se o fluxo sanguíneo for interrompido, como em uma parada cardíaca, a atividade neural cessará em segundos, e um dano permanente será provocado em alguns minutos. Estados patológicos, como a parada cardíaca, acidentes vasculares encefálicos, trauma cerebral, convulsões e deficiência de oxigênio, podem iniciar um ciclo vicioso de liberação excessiva de glutamato. Sempre que os neurônios não podem produzir ATP o suficiente para manter a intensidade de trabalho de suas bombas iônicas, as membranas despolarizam, e o Ca^{2+} entra nas células. A entrada de Ca^{2+} provoca a liberação sináptica de glutamato. O glutamato despolariza ainda mais os neurônios, o que aumenta o Ca^{2+} intracelular e promove ainda uma maior liberação de glutamato. Neste ponto, pode haver até uma *inversão* do transporte de glutamato, contribuindo ainda mais para o aumento de glutamato extracelular.

Quando o glutamato atinge altas concentrações, ele promove morte neuronal por superexcitação, um processo chamado de *excitotoxicidade*. O glutamato simplesmente ativa seus diferentes tipos de receptores, permitindo, assim, o

fluxo de grandes quantidades de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} através da membrana. O canal-receptor de glutamato do tipo NMDA é um elemento crítico na excitotoxicidade por ser a principal via para a entrada de Ca^{2+} na célula. O dano ou a morte neuronal ocorrem devido ao inchaço resultante da absorção de água e pela estimulação pelo Ca^{2+} de enzimas intracelulares que degradam proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. Os neurônios literalmente se autodigerem.

A excitotoxicidade tem sido relacionada com várias doenças humanas neurodegenerativas progressivas, como a *esclerose lateral amiotrófica* (ELA, também conhecida como doença de Lou Gehrig), em que os neurônios motores espinhais morrem lentamente, e a *doença de Alzheimer*, em que os neurônios do encéfalo morrem lentamente. Os efeitos de várias toxinas ambientais mimetizam alguns aspectos dessas doenças. A ingestão de uma grande quantidade de um certo tipo de grão-de-bico pode causar latirismo, uma degeneração de neurônios motores. A ervilha contém uma excitotoxina, chamada de β -oxalilaminoalanina, que ativa os receptores de glutamato. Uma toxina chamada de ácido domoico, encontrada em moluscos contaminados, também é agonista do receptor de glutamato. A ingestão de pequenas quantidades de ácido domoico causa convulsões e dano cerebral. E uma outra excitotoxina vegetal, a β -metilaminoalanina, pode causar uma condição terrível, a qual combina sinais de ELA, doença de Alzheimer e doença de Parkinson em certos pacientes na ilha de Guam.

À medida que os pesquisadores desvendam a emaranhada rede de excitotoxinas, receptores, enzimas e doenças neurológicas, surgem novas estratégias de tratamento. Os antagonistas do receptor de glutamato que podem barrar as cascatas excitotóxicas e minimizar a morte neuronal têm apresentado alguma promessa clínica. Manipulações genéticas poderão, eventualmente, impedir essas condições neurodegenerativas em pessoas suscetíveis.



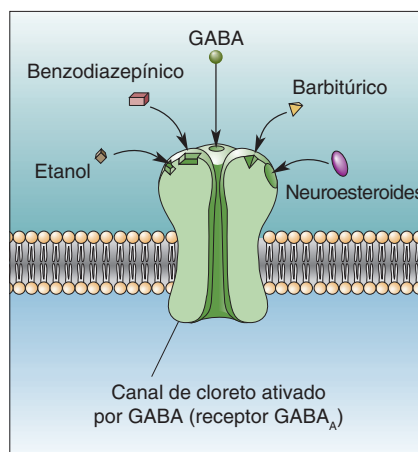
▲ **FIGURA 6.21**
O fluxo de corrente iônica de entrada através do canal ativado por NMDA. (a) O glutamato por si só faz o canal abrir, mas, durante o potencial de repouso, o poro fica bloqueado por Mg^{2+} . (b) A despolarização da membrana libera o bloqueio por Mg^{2+} , permitindo a entrada dos íons Na^+ e Ca^{2+} .

Tanto a ligação de glutamato como a despolarização devem coincidir para que o canal permita a passagem de corrente (Figura 6.21). Essa propriedade possui um impacto significativo na integração sináptica em muitas partes do SNC.

Canais Ativados por GABA e Canais Ativados por Glicina. O GABA medeia a maior parte da inibição sináptica no SNC, e a glicina medeia a maior parte da inibição sináptica restante. Ambos os receptores GABA_A e glicina são canais de cloreto. De modo surpreendente, os receptores inibitórios GABA_A e da glicina possuem uma estrutura muito similar aos receptores excitatórios colinérgicos nicotínicos, apesar do fato de que os dois primeiros são seletivos para ânions, enquanto o último é seletivo para cátions. Cada receptor possui subunidades α onde o transmissor se liga, e subunidades β onde não há ligação do transmissor.

A inibição sináptica deve ser muito bem regulada no encéfalo. Muita inibição causa perda da consciência e coma; pouca inibição conduz à convulsão. A necessidade de controlar a inibição pode explicar por que o receptor GABA_A tem, além do sítio de ligação do GABA, vários outros sítios, nos quais a ligação de substâncias químicas pode modular drasticamente sua função. Por exemplo, duas classes de fármacos, os **benzodiazepínicos** (como o ansiolítico diazepam, de nome comercial Valium) e os **barbitúricos** (incluindo fenobarbital e outros sedativos e anticonvulsivantes), ligam-se a sítios distintos específicos para cada um deles na face externa do receptor GABA_A (Figura 6.22). Sozinhas, essas substâncias têm muito pouco efeito sobre o canal. Quando o GABA está presente, porém, os benzodiazepínicos aumentam a frequência de abertura do canal, ao passo que os barbitúricos aumentam a duração da abertura do canal. O resultado em cada caso é o aumento de corrente de Cl^- inibitória, intensos potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS) e as consequências comportamentais de um aumento da inibição. As ações de benzodiazepínicos e barbitúricos são seletivas para o receptor GABA_A e não afetam as funções do receptor da glicina. Parte dessa seletividade pode ser compreendida em termos moleculares: somente respondem a benzodiazepínicos os receptores GABA_A que apresentam a subunidade do tipo γ , além das subunidades α e β .

Outro fármaco popular que aumenta fortemente a função do receptor GABA_A é o etanol, a forma de álcool presente em bebidas. O etanol possui ações complexas que incluem efeitos sobre receptores NMDA, receptores da glicina, receptores colinérgicos nicotínicos e receptores serotoninérgicos. Seus efeitos sobre receptores GABA_A dependem de sua estrutura específica. Evidências indicam que determinadas subunidades α , β e γ são necessárias para a construção de um receptor GABA_A sensível ao etanol, de uma forma similar à estrutura sensível a benzodiazepínicos. Isso explica por que o etanol aumenta a inibição em algumas áreas do encéfalo, mas não em outras. Compreendendo



► **FIGURA 6.22**
A ligação de fármacos ao receptor GABA_A . As substâncias indicadas por si só não abrem o canal, porém alteram o efeito do GABA quando este se liga ao canal simultaneamente com o fármaco.

essa especificidade molecular e anatômica, podemos começar a entender de que forma drogas como o etanol podem levar à dependência e como apresentam efeitos tão potentes sobre o comportamento.

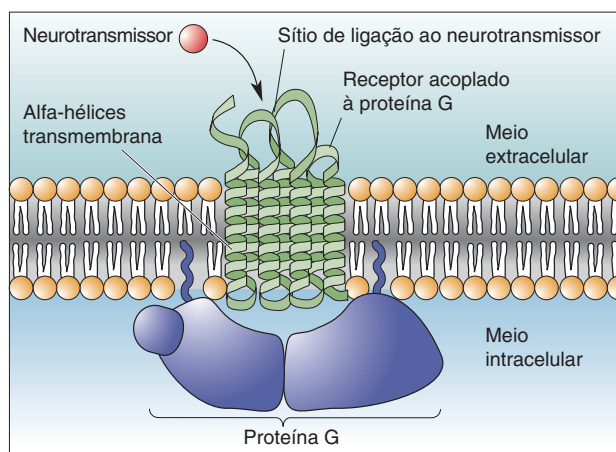
Essa miríade de efeitos de distintas drogas apresenta um paradoxo interessante. Certamente, o receptor GABA_A não evoluiu para apresentar sítios de ligação moduladores apenas para o benefício dos nossos fármacos modernos. O paradoxo tem motivado pesquisadores a procurar por ligantes endógenos, produtos químicos naturais que possam se ligar aos sítios de benzodiazepínicos e barbitúricos e servir como reguladores da inibição. Atualmente, há evidências substanciais de que ligantes naturais semelhantes aos benzodiazepínicos possam existir, embora identificá-los e compreender sua função tenha se mostrado algo difícil. Os *neurosteroides*, metabólitos naturais de hormônios esteroides sintetizados a partir do colesterol, principalmente nas gônadas e nas glândulas suprarrenais, mas também em células gliais do encéfalo, são outros bons candidatos a moduladores naturais de receptores GABA_A . Alguns neurosteroides melhoram a função inibitória, ao passo que outros atenuam essa função, e eles parecem causar estas duas respostas através da ligação a seus próprios sítios no receptor GABA_A (ver Figura 6.22), os quais são distintos dos outros fármacos que mencionamos previamente. As funções dos neurosteroides naturais também são obscuras, mas eles sugerem um meio pelo qual o encéfalo e a fisiologia corporal podem ser regulados em paralelo pelos mesmos compostos químicos.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G E SEUS EFETORES

Existem múltiplos subtipos de receptores acoplados a proteínas G em todos os sistemas de neurotransmissores conhecidos. No Capítulo 5, aprendemos que a transmissão nesses receptores envolve três etapas: (1) ligação do neurotransmissor à proteína receptora, (2) ativação de proteínas G e (3) ativação de sistemas efetores. A seguir, focalizaremos cada um desses passos.

A Estrutura Básica dos Receptores Acoplados a Proteínas G

A maioria dos receptores acoplados a proteínas G são simples variações de um plano comum, consistindo em um único polipetídeo com sete segmentos de alfa-hélices atravessando a membrana (Figura 6.23). Duas das alças extracelulares do polipeptídeo formam os sítios de ligação do transmissor. Variações estruturais nessa região determinam quais neurotransmissores, agonistas e



◀ FIGURA 6.23

A estrutura básica de um receptor acoplado à proteína G. A maioria dos receptores metabotrópicos apresenta sete segmentos de alfa-hélice transmembrana, um sítio de ligação do transmissor no meio extracelular e um sítio de ligação à proteína G no meio intracelular.

TABELA 6.2 Alguns receptores de neurotransmissores acoplados a proteínas G

Neurotransmissor	Receptores
Acetilcolina (ACh)	Receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5)
Glutamato (Glu)	Receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR1-8)
GABA	GABA _{B1} , GABA _{B2}
Serotonina (5-HT)	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT ₄ , 5-HT _{5A}
Dopamina (DA)	D1, D2, D3, D4, D5
Noradrenalina (NA)	α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3
Opioides	μ , δ , κ
Canabinoide	CB1, CB2
ATP	P2Y ₂ , P2Y ₁₁ , P2T, P2U
Adenosina	A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃

antagonistas se ligam ao receptor. Duas das alças intracelulares podem ligar-se a proteínas G e ativá-las. As variações estruturais nesse local determinam quais proteínas G e, conseqüentemente, quais sistemas efetores são ativados em resposta à ligação do transmissor.

Uma lista parcial de receptores acoplados à proteína G aparece na Tabela 6.2. O genoma humano codifica aproximadamente 800 receptores diferentes acoplados à proteína G, organizados em cinco grandes famílias com estruturas semelhantes. Muitos desses receptores eram desconhecidos até que métodos poderosos em biologia molecular foram aplicados em sua descoberta. É também importante lembrar que os receptores acoplados à proteína G são importantes para todos os tipos de células do organismo, e não apenas para os neurônios.

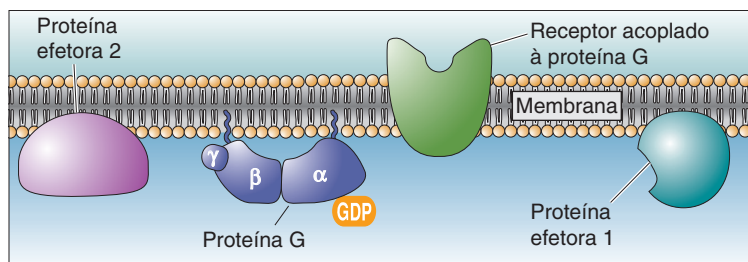
As Onipresentes Proteínas G

As proteínas G são o elo de ligação comum à maioria das vias de sinalização que iniciam com um receptor ativado por neurotransmissor e terminam com proteínas efetoras. Proteína G é a abreviação de “proteína ligante de trifosfato de guanosina” (GTP), e é, na verdade, uma diversificada família de cerca de 20 tipos de proteínas. Existem muito mais receptores ativados por transmissores do que proteínas G, assim, alguns tipos de proteína G podem ser ativados por muitos receptores.

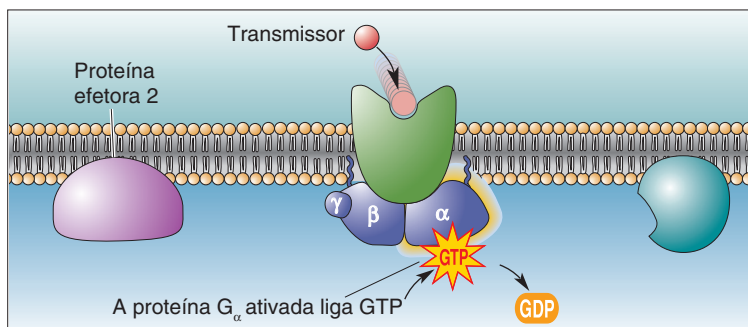
A maioria das proteínas G tem o mesmo modo básico de funcionamento (Figura 6.24):

1. Cada proteína G possui três subunidades, denominadas α , β e γ . No estado de repouso, uma molécula de difosfato de guanosina (GDP) está ligada à subunidade G_α , e o complexo inteiro flutua na superfície interna da membrana.
2. Se a proteína G ligada ao GDP se chocar com um tipo apropriado de receptor e se esse receptor possuir uma molécula de transmissor ligada a ele, a proteína G libera o seu GDP, trocando-o por um GTP, que é captado do citosol.
3. A proteína G ativada e ligada ao GTP divide-se em duas partes: a subunidade G_α mais GTP e o complexo $G_{\beta\gamma}$. Livres, ambos podem passar a estimular vários efetores proteicos.
4. A subunidade G_α é, ela própria, uma enzima que degrada GTP em GDP. Com isso, G_α , em algum momento, encerrará sua própria atividade, convertendo o GTP ligado em GDP.
5. As subunidades G_α e $G_{\beta\gamma}$ reúnem-se novamente, permitindo que o ciclo recomece.

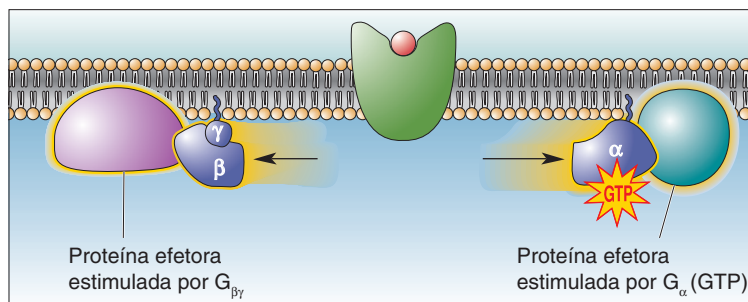
As primeiras proteínas G descobertas tinham o efeito de estimular proteínas efetoras. Subseqüentemente, descobriu-se que outras proteínas G podem inibir



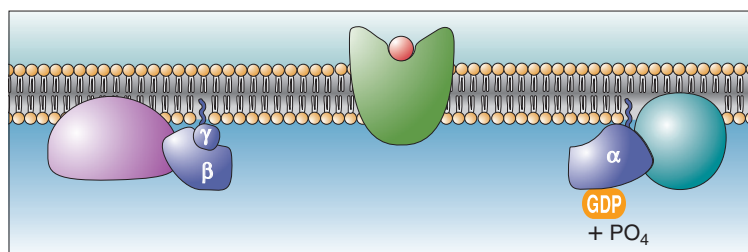
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURA 6.24

O modo básico de funcionamento das proteínas G. (a) No seu estado inativo, a subunidade α da proteína G liga GDP. (b) Quando a proteína G é ativada pelo receptor acoplado à proteína G, o GDP é trocado por GTP. (c) A proteína G ativada separa-se, e tanto a subunidade $G_{\alpha}(GTP)$ quanto o complexo $G_{\beta\gamma}$ tornam-se disponíveis para regular proteínas efetoras. (d) A subunidade G_{α} lentamente remove o grupo fosfato (P_i) do GTP, convertendo GTP em GDP e finalizando sua própria atividade.

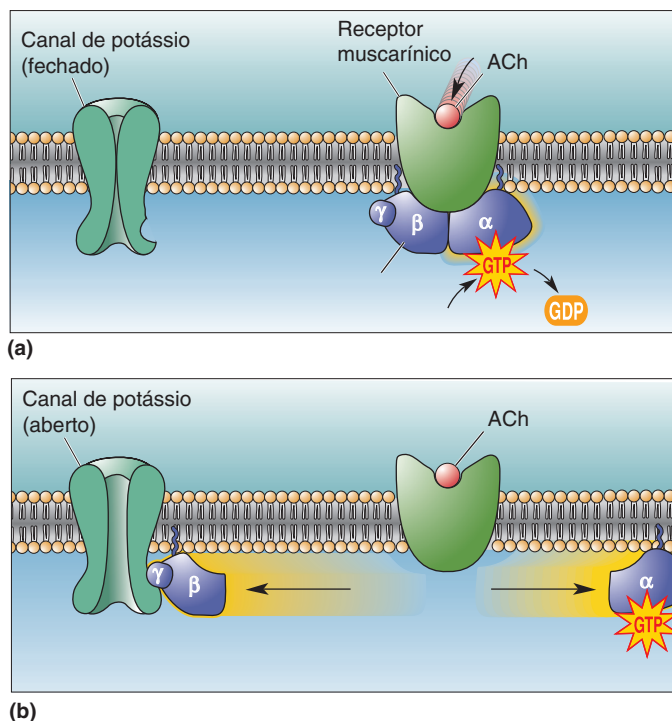
esses mesmos efetores. Assim, a maneira mais simples para subdividir as proteínas G é em G_s , que designa proteína G estimulatória, e em G_i , para proteína G inibitória.

Sistemas Efetores Acoplados a Proteínas G

No Capítulo 5, aprendemos que as proteínas G ativadas exercem seus efeitos ligando-se a um de dois tipos de proteínas efetoras: canais iônicos ativados por proteína G e enzimas ativadas por proteína G. Como o efeito da primeira via não envolve nenhum outro tipo de intermediário químico, ela é algumas vezes chamada de *via de atalho*.

► FIGURA 6.25

A via de atalho. (a) As proteínas G no músculo cardíaco são ativadas pela ligação de ACh a receptores muscarínicos. (b) A subunidade $G\beta\gamma$ ativada induz diretamente a abertura do canal de potássio.



A Via de Atalho. Uma variedade de neurotransmissores utiliza a via de atalho, do receptor à proteína G e ao canal iônico. Um exemplo é o receptor muscarínico no coração. Esses receptores ACh são acoplados, por meio de proteínas G, a tipos particulares de canais de potássio, justificando o fato de que a ACh diminui a frequência cardíaca (Figura 6.25). Neste caso, as subunidades $\beta\gamma$ migram lateralmente ao longo da membrana até se ligarem ao tipo correto de canal de potássio, induzindo-o a abrir. Outro exemplo são os receptores neuronais $GABA_B$, também acoplados pela via de atalho aos canais de potássio.

Vias de atalho são os sistemas efetores mais rápidos acoplados a proteínas G, apresentando respostas que iniciam em 30 a 100 ms após a ligação do neurotransmissor. Embora não tão rápido quanto um canal ativado por transmissor, que não usa qualquer intermediário entre o receptor e o canal, a via de atalho é mais rápida do que as cascatas de segundos mensageiros, que descreveremos a seguir. A via de atalho é também bastante localizada, quando comparada a outros sistemas efetores. Aparentemente, a proteína G, enquanto se difunde na membrana, não pode se mover para muito longe, fazendo com que somente canais nas proximidades possam ser afetados. Como toda a ação na via de atalho ocorre dentro da membrana, ela às vezes é chamada de *via delimitada por membrana*.

Cascatas de Segundos Mensageiros. As proteínas G também podem exercer seus efeitos ativando diretamente certas enzimas. A ativação dessas enzimas pode disparar uma série elaborada de reações bioquímicas, uma cascata que muitas vezes termina ativando outras enzimas situadas adiante na cascata (a jusante), que alteram a função neuronal. Entre a primeira e a última enzima existem vários *segundos mensageiros*. Todo o processo que liga o neurotransmissor, via múltiplos passos, à ativação de enzimas a jusante na cascata é denominado **cascata de segundos mensageiros** (Figura 6.26).

No Capítulo 5, introduzimos a cascata do segundo mensageiro AMPc, iniciada pela ativação do receptor β da NA (Figura 6.27a). Essa cascata inicia com

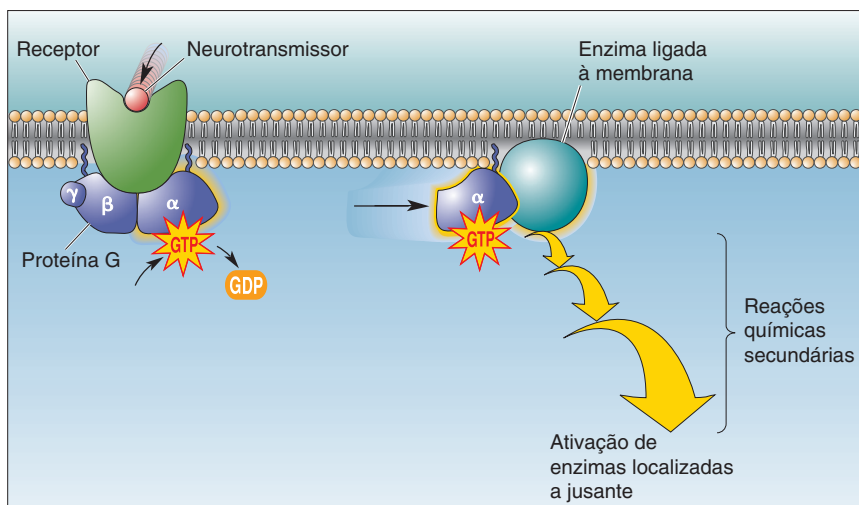


FIGURA 6.26

Os componentes de uma cascata de segundos mensageiros.

o receptor β ativando a proteína G estimulatória, G_s , que, por sua vez, estimula a enzima adenilato-ciclase, que está associada à membrana. A adenilato-ciclase converte o ATP em AMPc. O subsequente aumento de AMPc no citosol ativa uma enzima específica da rota, denominada **proteína-cinase A (PKA)**.

Muitos processos bioquímicos são regulados por um método de empurrar e puxar, um estimulando-os e outro inibindo-os, e a produção de AMPc não é uma exceção. A ativação de um segundo tipo de receptor NA, denominado *receptor α_2* , leva à ativação de G_i (a proteína G inibitória). A G_i suprime a atividade da adenilato-ciclase, e esse efeito pode ter prioridade sobre o sistema estimulador (Figura 6.27b).

Algumas cascatas de mensageiros podem se ramificar. A Figura 6.28 mostra como a ativação de várias proteínas G pode estimular a **fosfolipase C (PLC)**, uma enzima que fica ancorada na membrana como a adenilato-ciclase. A PLC age em um fosfolípido de membrana (PIP₂, ou fosfatidilinositol-4,5-bifosfato), clivando-o em duas moléculas que atuam como segundos mensageiros: **diacilglicerol (DAG)** e **inositol-1,4,5-trifosfato (IP3)**. O DAG, que é lipossolúvel,

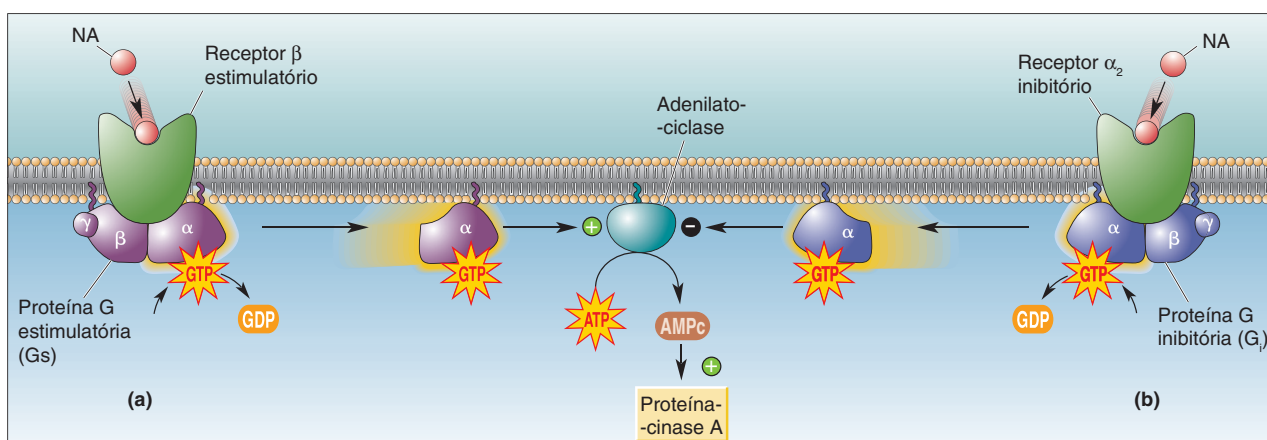
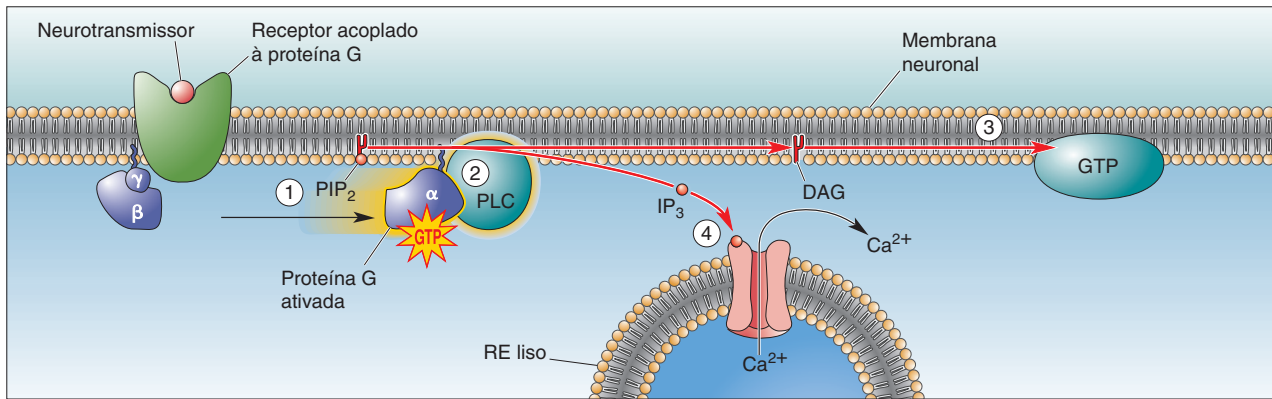


FIGURA 6.27

Estimulação e inibição da adenilato-ciclase por diferentes proteínas G. (a) A ligação de NA ao receptor β ativa a G_s , a qual, por sua vez, ativa a adenilato-ciclase. A adenilato-ciclase gera AMPc, que ativa a proteína-cinase A, a jusante na via. (b) A ligação de NA ao receptor α_2 ativa a G_i , inibindo a adenilato-ciclase.



▲ FIGURA 6.28

Segundos mensageiros gerados pela clivagem de PIP₂, um fosfolípido de membrana.

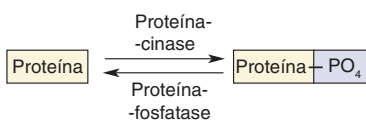
① As proteínas G ativadas estimulam a enzima fosfolipase C (PLC). ② A PLC cliva a PIP₂ em DAG e IP₃. ③ O DAG estimula a enzima proteína-quinase C (PKC), localizada a jusante. ④ O IP₃ estimula a liberação de Ca²⁺ dos estoques intracelulares. O aumento de Ca²⁺ pode estimular várias enzimas da rota.

permanece dentro do plano da membrana, ativando uma enzima da rota, a **proteína-quinase C (PKC)**. Ao mesmo tempo, o IP₃, solúvel em água, difunde-se, para longe no citosol e liga-se a receptores específicos no RE liso e em outras organelas envoltas por membrana na célula. Esses receptores são canais de cálcio ativados por IP₃, de modo que o IP₃ faz as organelas liberarem Ca²⁺ dos estoques. Como já mencionado, o aumento na concentração de Ca²⁺ citosólico pode provocar efeitos amplos e de longa duração. Um efeito é a ativação da enzima **proteína-quinase dependente de cálcio e calmodulina**, ou **CaMK**. A enzima CaMK está relacionada, entre outros efeitos, com mecanismos moleculares de memória, conforme será visto no Capítulo 25.

Fosforilação e Desfosforilação. Os exemplos anteriores mostram que enzimas-chave situadas a jusante em muitas cascatas de segundos mensageiros são proteínas-quinase (PKA, PKC, CaMK). Como mencionado no Capítulo 5, as proteínas-quinase transferem o fosfato do ATP presente no citosol para proteínas, uma reação denominada *fosforilação*. A adição de grupos fosfato a uma proteína modifica levemente sua conformação, mudando, assim, a sua atividade biológica. A fosforilação de canais iônicos, por exemplo, pode influenciar fortemente a probabilidade de eles se abrirem ou fecharem.

Consideremos as consequências da ativação de receptores NA do tipo β em células do músculo cardíaco. O subsequente aumento de AMPc ativa a PKA, a qual fosforila canais de cálcio dependentes de voltagem, *aumentando* a sua atividade. Mais Ca²⁺ flui, e o coração bate mais forte. Em contrapartida, a estimulação de receptores β-adrenérgicos em vários neurônios parece não possuir qualquer efeito sobre os canais de cálcio, mas causa *inibição* de determinados canais de potássio. A redução na condutância do K⁺ provoca uma leve despolarização, aumenta a constante de comprimento e torna o neurônio mais excitável (ver Capítulo 5).

Se as cinases estimuladas por transmissores pudessem fosforilar seus substratos sem que houvesse um método de reverter o processo, todas as proteínas se tornariam rapidamente saturadas com fosfato, e a regulação subsequente se tornaria impossível. Enzimas denominadas **proteínas-fosfatase** resolvem essa situação: elas atuam rapidamente para remover grupos fosfato. Dessa forma, o grau de fosforilação de um dado canal a qualquer momento depende do equilíbrio dinâmico entre a fosforilação por cinases e a desfosforilação por fosfatases (Figura 6.29).



▲ FIGURA 6.29

Fosforilação e desfosforilação de proteínas.

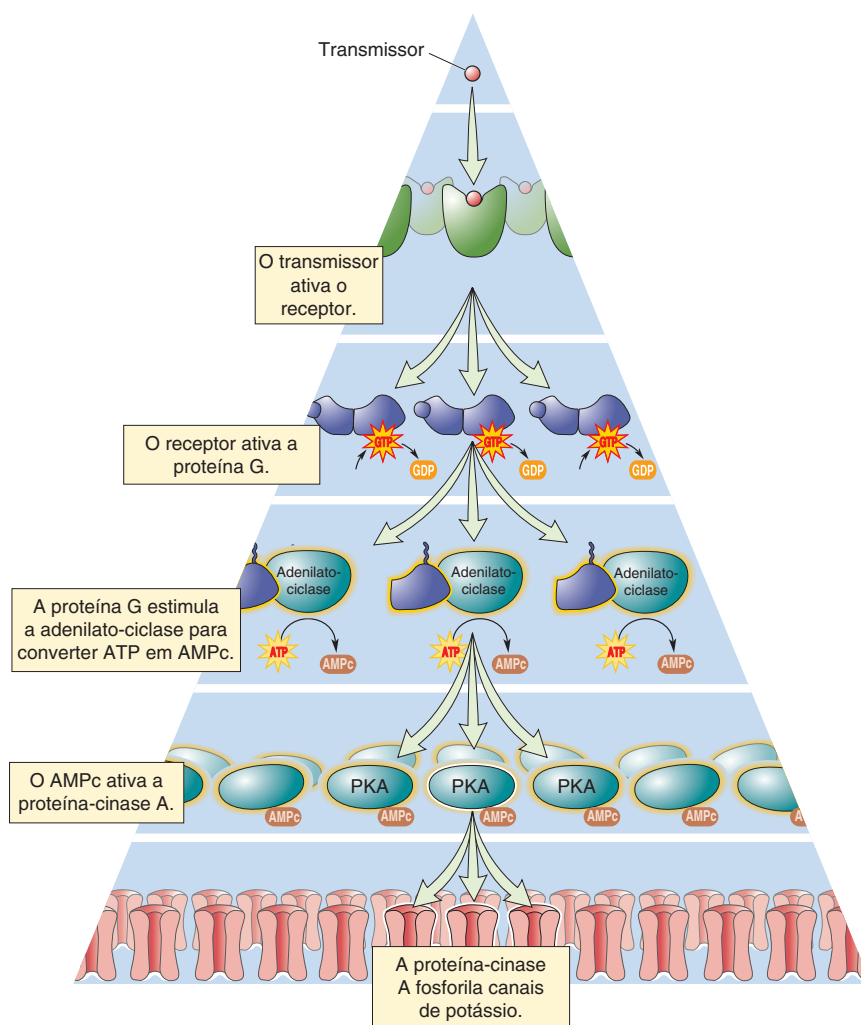


FIGURA 6.30

Amplificação de sinal por proteínas G acopladas a cascatas de segundos mensageiros. Quando um transmissor ativa um receptor acoplado à proteína G, pode haver amplificação dos mensageiros em vários estágios da cascata, resultando no final em alteração de muitos canais.

A Função das Cascatas de Sinalização. A transmissão sináptica usando canais ativados por transmissor é simples e rápida. A transmissão envolvendo receptores acoplados a proteínas G é complexa e lenta. Qual é a vantagem de existirem essas cadeias longas de comando? Uma vantagem importante é a *amplificação do sinal*: a ativação de um receptor acoplado à proteína G pode conduzir à ativação não de apenas um, mas de muitos canais iônicos (Figura 6.30).

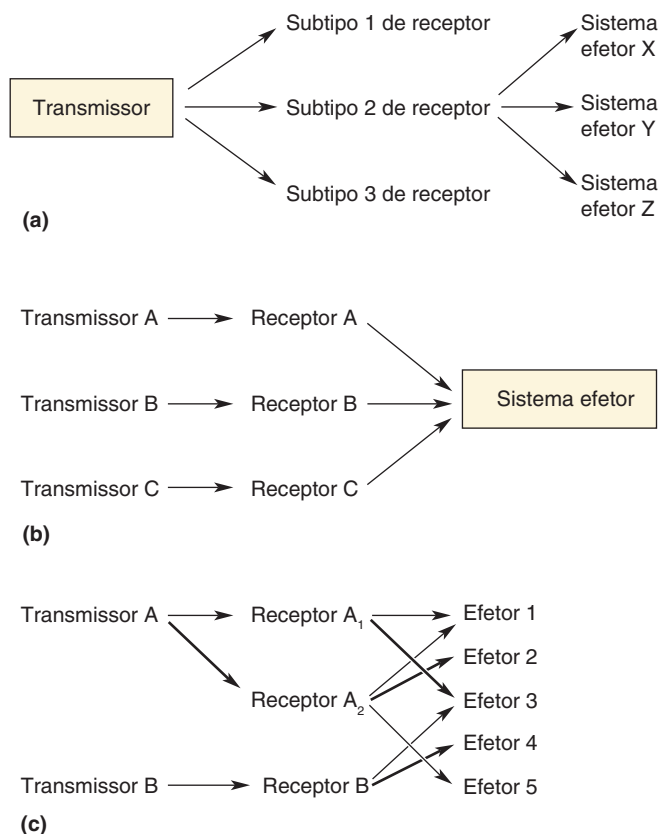
A amplificação do sinal pode ocorrer em diversos pontos na cascata. Uma única molécula de neurotransmissor ligada ao seu receptor pode ativar talvez de 10 a 20 proteínas G; cada proteína G pode ativar uma adenilato-ciclase, com produção de muitas moléculas de AMPc, que se espalham para ativar muitas cinases. Cada cinase pode, então, fosforilar muitos canais. Se todos os componentes da cascata fossem ligados uns aos outros fisicamente, a sinalização seria gravemente limitada. O uso de mensageiros pequenos, que podem se difundir rapidamente (como o AMPc), também permite uma sinalização à distância, ao longo de uma vasta porção da membrana celular. As cascatas de sinalização também possibilitam a existência de muitos sítios para regulação adicional, bem como a interação entre cascatas. Finalmente, cascatas de sinalização podem gerar mudanças químicas duradouras nas células, que podem formar a base para, entre outras coisas, memórias que duram uma vida inteira.

DIVERGÊNCIA E CONVERGÊNCIA EM SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

No encéfalo, o glutamato é o neurotransmissor excitatório mais comum, ao passo que o GABA é o neurotransmissor inibitório mais amplamente encontrado. Todavia, essa é somente uma parte da história, pois cada neurotransmissor pode ter muitos efeitos diferentes. Uma molécula de glutamato pode ligar-se a qualquer dos diversos tipos de receptores para o glutamato, e cada um deles pode mediar um efeito diferente. A capacidade de um transmissor para ativar mais de um subtipo de receptor e causar mais de um tipo de resposta pós-sináptica é chamada de *divergência*.

A divergência é regra entre os sistemas de neurotransmissores. Cada neurotransmissor conhecido pode ativar vários subtipos de receptores (ver Tabela 6.2), e tudo indica que o número de receptores conhecidos vai continuar aumentando conforme os métodos inovadores da neurobiologia molecular forem aplicados em cada sistema. Devido aos múltiplos subtipos de receptores, um transmissor pode afetar diferentes neurônios (ou até diferentes partes de um mesmo neurônio) de formas muito variadas. A divergência também ocorre em pontos além do nível do receptor, dependendo de quais proteínas G e de quais sistemas de efetores forem ativados. A divergência pode ocorrer em qualquer estágio da cascata dos efeitos do transmissor (Figura 6.31a).

Os neurotransmissores podem também exibir *convergência* de efeitos. Múltiplos transmissores, cada qual ativando o seu próprio tipo de receptor, podem



▲ FIGURA 6.31

Divergência e convergência em sistemas de sinalização de neurotransmissores. (a) Divergência. (b) Convergência. (c) Divergência e convergência integradas.

convergir para afetar os mesmos sistemas efetores (Figura 6.31b). Convergência em uma única célula pode ocorrer no nível das proteínas G, das cascatas de segundos mensageiros ou do tipo de canal iônico. Os neurônios integram sistemas sinalizadores divergentes e convergentes, resultando em um complexo mapa de efeitos químicos (Figura 6.31c). O curioso é que isso funciona; o desafio é entender como funciona!

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os neurotransmissores são os elos essenciais entre neurônios e entre neurônios e outras células efectoras, como células musculares e glandulares. É importante, no entanto, compreender os transmissores como um elo em uma cadeia de eventos, provocando efeitos químicos, tanto rápidos quanto lentos, divergentes e convergentes. Você pode imaginar as muitas vias de sinalização sobre e dentro de um único neurônio como um tipo de rede de informação. Essa rede se encontra em um delicado equilíbrio, deslocando seus efeitos dinamicamente à medida que variam as demandas sobre o neurônio, com mudanças no comportamento do organismo.

A rede de sinalização dentro de um único neurônio é parecida, de certa forma, com as redes neurais do próprio encéfalo. Ele recebe uma variedade de sinais de entrada, na forma de transmissores que o bombardeiam em tempos e lugares diferentes. Esses sinais de entrada causam uma estimulação em algumas vias de sinalização e uma inibição em outras, e a informação é recombina para formar um determinado sinal de saída, que é mais do que o simples somatório das entradas. Sinais regulam sinais, mudanças químicas podem deixar traços duradouros de sua história, drogas podem alterar o balanço do potencial sinalizador, e, em um sentido literal, o encéfalo e suas substâncias químicas são uma coisa só.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

colinérgico (p. 144)
noradrenérgico (p. 144)
glutamatérgico (p. 144)
GABAérgico (p. 145)
peptidérgico (p. 145)

Estudando os Sistemas de Neurotransmissores

imunocitoquímica (p. 145)
hibridização *in situ* (p. 146)
autorradiografia (p. 147)
microiontoforese (p. 148)
subtipo de receptor (p. 149)
receptor colinérgico nicotínico (p. 150)
receptor colinérgico muscarínico (p. 150)
receptor AMPA (p. 150)
receptor NMDA (p. 150)
receptor cainato (p. 150)

método de ligação ao ligante (p. 152)

Química de Neurotransmissores

princípio de Dale (p. 154)
cotransmissor (p. 154)
acetilcolina (ACh) (p. 154)
transportador (p. 156)
etapa limitante (p. 156)
catecolaminas (p. 157)
dopamina (DA) (p. 157)
noradrenalina (NA) (p. 157)
adrenalina (epinefrina) (p. 157)
dopa (p. 157)
serotonina (5-HT) (p. 158)
serotoninérgico (p. 158)
glutamato (Glu) (p. 159)
glicina (Gli) (p. 159)
ácido gama-aminobutírico (GABA) (p. 159)
trifosfato de adenosina (ATP) (p. 160)

endocanabinoide (p. 160)
mensageiro retrógrado (p. 160)
óxido nítrico (NO) (p. 162)

Canais Ativados por Transmissores

benzodiazepínico (p. 168)
barbitúricos (p. 168)

Receptores Acoplados a Proteínas G e Seus Efetores

cascata de segundos mensageiros (p. 172)
proteína-cinase A (PKA) (p. 173)
fosfolipase C (PLC) (p. 173)
diacilglicerol (DAG) (p. 173)
inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) (p. 173)
proteína-cinase C (PKC) (p. 174)
proteína-cinase dependente de cálcio e calmodulina (CaMK) (p. 174)
proteína-fosfatase (p. 174)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Enumere os critérios que são utilizados para determinar se uma substância química funciona como um neurotransmissor. Quais são as estratégias experimentais que você poderia utilizar para mostrar que a ACh cumpre os requisitos de um neurotransmissor na junção neuromuscular?
2. Quais são os três métodos que poderiam ser utilizados para mostrar que um receptor de um certo neurotransmissor é sintetizado ou localizado em um determinado neurônio?
3. Compare e mostre as diferenças entre as propriedades de (a) receptores AMPA e NMDA e de (b) receptores GABA_A e GABA_B.
4. A inibição sináptica é uma característica importante da circuitaria no córtex cerebral. Como você determinaria se o GABA ou a glicina, ou ambos, ou nenhum, é o neurotransmissor inibitório no córtex?
5. O glutamato ativa diversos receptores metabotrópicos diferentes. A consequência de ativar um dos subtipos é a *inibição* da formação de AMPc. Uma consequência da ativação de um segundo subtipo é a *ativação* da PKC. Proponha mecanismos para esses efeitos diferentes.
6. Podem ocorrer convergência e divergência dos efeitos de neurotransmissores em um mesmo neurônio?
7. Os íons Ca²⁺ são considerados segundos mensageiros. Por quê?

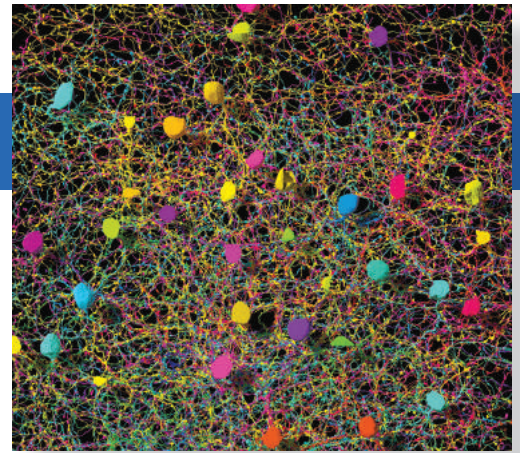


LEITURAS ADICIONAIS

- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 2009. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press.
- Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. 2012. Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures. *Trends in Pharmacological Sciences* 33:17-27.
- Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. 2009. Signaling by gaso-transmitters. *Science Signaling* 2(68):re2.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. 2008. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional.
- Piomelli D. 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 4:873-884.
- Regehr WG, Carey MR, Best AR. 2009. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* 63:154-170.

CAPÍTULO 7

A Estrutura do Sistema Nervoso



INTRODUÇÃO

ORGANIZAÇÃO MACROSCÓPICA DO SISTEMA NERVOSO DOS MAMÍFEROS

Referenciais Anatômicos

O Sistema Nervoso Central

O Cérebro

O Cerebelo

O Tronco Encefálico

A Medula Espinhal

O Sistema Nervoso Periférico

O SNP Somático

O SNP Visceral

Axônios Aferentes e Eferentes

Os Nervos Cranianos

As Meninges

O Sistema Ventricular

QUADRO 7.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Água no Encéfalo

Novas Visualizações do Encéfalo

Imagem da Estrutura do Encéfalo Vivo

QUADRO 7.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Imagem por Ressonância Magnética

Imagem Funcional do Encéfalo

QUADRO 7.3 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: TEP e IRMf

COMPREENDENDO A ESTRUTURA DO SNC AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO

Formação do Tubo Neural

QUADRO 7.4 DE ESPECIAL INTERESSE: A Nutrição e o Tubo Neural

As Três Vesículas Encefálicas Primárias

Diferenciação do Prosencéfalo

Diferenciação do Telencéfalo e do Diencefalo

Relações entre Estrutura e Função do Telencéfalo

Diferenciação do Mesencéfalo

Relações entre Estrutura e Função do Mesencéfalo

Diferenciação do Rombencéfalo

Relações entre Estrutura e Função do Rombencéfalo

Diferenciação da Medula Espinhal

Relações entre Estrutura e Função da Medula Espinhal

Juntando Todas as Peças

Características Especiais do SNC Humano

UM GUIA PARA O CÓRTEX CEREBRAL

Tipos de Córtex Cerebral

Áreas do Neocórtex

Evolução Neocortical e Relações entre Estrutura e Função

QUADRO 7.5 A ROTA DA DESCOBERTA: Conectando com o Conectoma, por Sebastian Seung

CONSIDERAÇÕES FINAIS

APÊNDICE: UM GUIA ILUSTRADO DA NEUROANATOMIA HUMANA

INTRODUÇÃO

Nos capítulos anteriores, vimos como os neurônios funcionam e se comunicam individualmente. Agora, estamos preparados para juntá-los em um sistema nervoso que vê, ouve, sente, move-se, lembra e sonha. Assim como para compreender a função neuronal foi necessário entender a estrutura neuronal, devemos entender a estrutura do sistema nervoso para podermos compreender o seu funcionamento.

A neuroanatomia tem desafiado gerações de estudantes e por uma boa razão: o encéfalo humano é extremamente complicado. No entanto, nosso encéfalo é uma mera variação de um plano comum dos encéfalos de todos os mamíferos (Figura 7.1). O encéfalo humano parece complexo porque ele é deformado, como resultado de um excessivo crescimento de algumas partes dentro dos limites do crânio. Todavia, uma vez entendido o plano básico dos mamíferos, estas especializações do encéfalo humano serão compreensíveis.

Iniciaremos com a organização geral do encéfalo dos mamíferos e os termos utilizados para descrevê-lo. Depois, observaremos como se origina a estrutura tridimensional do encéfalo durante os desenvolvimentos embrionário e fetal. Acompanhar o curso do desenvolvimento facilita a compreensão de como as diferentes partes do encéfalo adulto se encaixam. Por último, estudaremos o neocórtex cerebral, estrutura que é única para mamíferos, sendo proporcionalmente maior nos seres humanos. Um Guia Ilustrado da Neuroanatomia Humana segue ao capítulo como um apêndice.

A neuroanatomia mostrada neste capítulo prepara a “tela” na qual pintaremos os sistemas sensorial e motor nos Capítulos 8 a 14. Como você encontrará numerosos termos novos, terá a oportunidade de revisá-los nas autoavaliações que estão dentro deste capítulo.

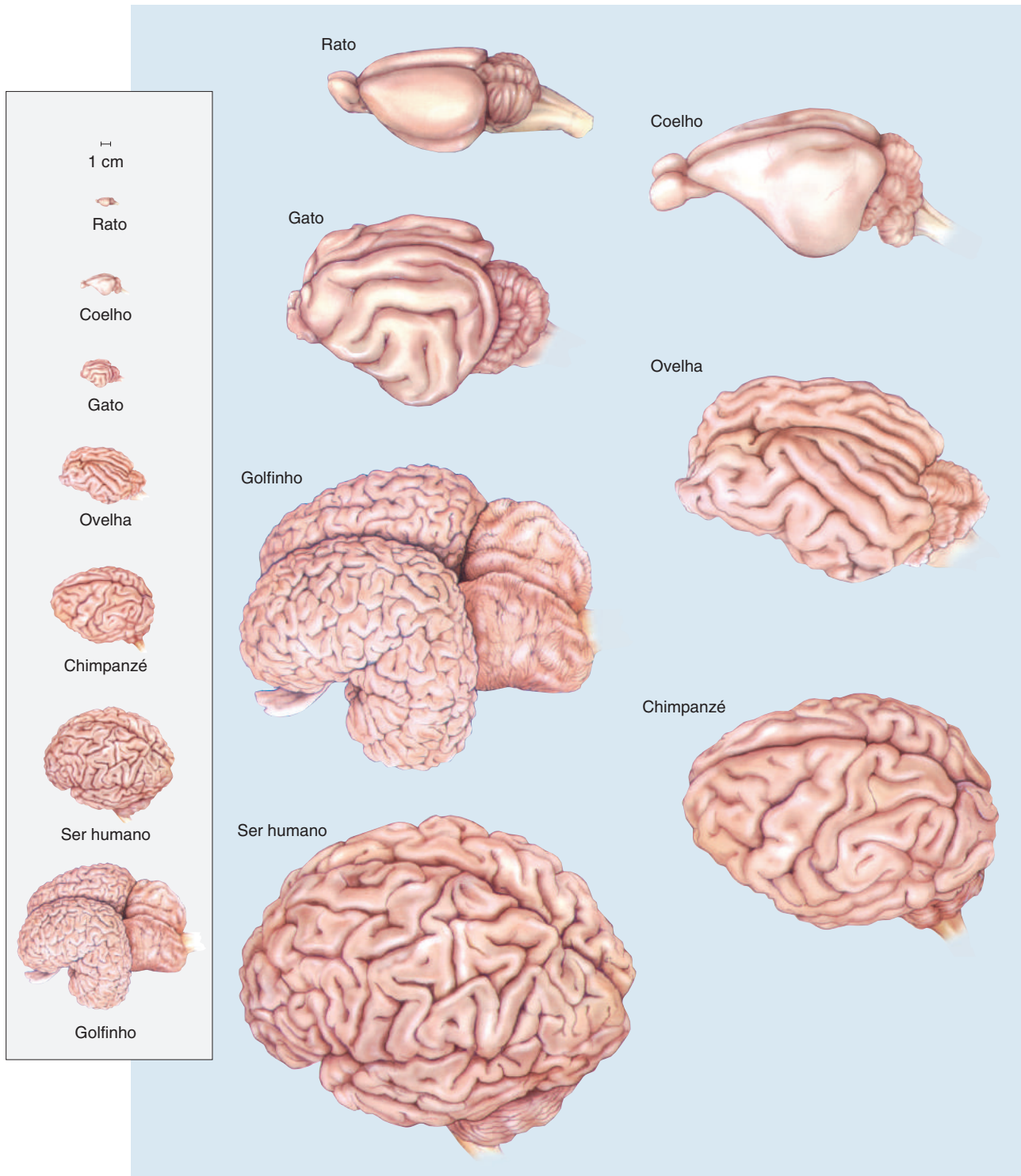
ORGANIZAÇÃO MACROSCÓPICA DO SISTEMA NERVOSO DOS MAMÍFEROS

O sistema nervoso de todos os mamíferos apresenta duas divisões: o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP). Nesta seção, identificaremos alguns dos importantes componentes do SNC e do SNP. Também discutiremos as membranas que envolvem o sistema nervoso central e os ventrículos preenchidos de líquido no encéfalo. Exploraremos, após, alguns métodos novos para examinar a estrutura do encéfalo. Todavia, primeiro precisamos rever alguma terminologia anatômica.

Referenciais Anatômicos

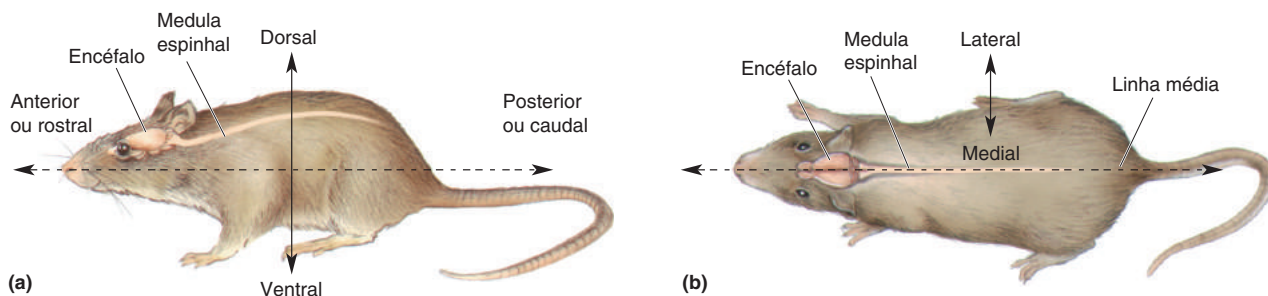
Conhecer os caminhos no encéfalo é como conhecer os caminhos de uma cidade. Para descrever sua localização na cidade, você utilizaria pontos de referência, como norte, sul, leste, oeste, superior e inferior. O mesmo acontece com o encéfalo, exceto que os termos, chamados de *referenciais anatômicos*, são diferentes.

Consideremos o sistema nervoso de um rato (Figura 7.2a). Iniciaremos com o rato porque é uma versão simplificada que possui todas as características gerais da organização do sistema nervoso dos mamíferos. Na cabeça, situa-se o encéfalo, ao passo que a medula espinhal percorre internamente à coluna vertebral, em direção à cauda. A orientação, ou referencial anatômico, no sentido do focinho do rato é chamada de **anterior** ou **rostral** (do latim para “bico”). A direção no sentido da cauda do rato é **posterior** ou **caudal** (do latim para “cauda”). A direção que aponta para cima é chamada de **dorsal** (do latim para “costas,



▲ FIGURA 7.1

Encéfalos de mamíferos. Apesar das diferenças em complexidade, os encéfalos de todas essas espécies possuem muitos aspectos em comum. Os encéfalos foram desenhados para parecerem aproximadamente com o mesmo tamanho; os seus tamanhos relativos são mostrados na coluna à esquerda.



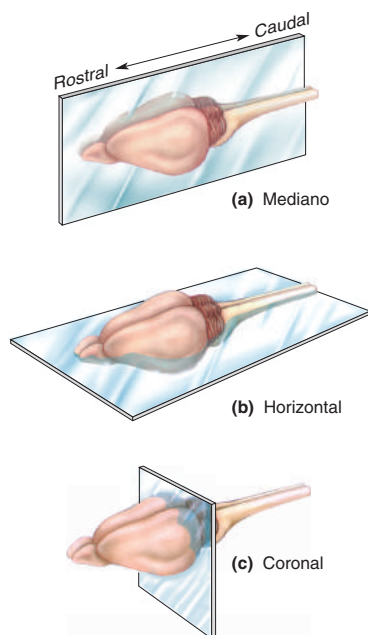
▲ FIGURA 7.2
Referenciais anatômicos básicos
no sistema nervoso de um rato.
(a) Visão lateral. (b) Visão dorsal.

dorso”), e a direção que aponta para baixo, de **ventral** (do latim para “ventre, barriga”). Assim, a medula espinhal do rato percorre da região anterior à posterior. O lado superior da medula espinhal é o lado dorsal, o lado inferior é o lado ventral.

Ao observarmos com atenção o sistema nervoso, percebemos que ele pode ser dividido em duas metades iguais (Figura 7.2b). O lado direito do encéfalo e da medula espinhal é uma imagem especular do lado esquerdo. Essa característica é conhecida como *simetria bilateral*. Com muito poucas exceções, todas as estruturas do sistema nervoso são pares, uma do lado direito, e a outra, do esquerdo. A linha imaginária que divide ao meio o sistema nervoso é chamada de **linha média**, e nos serve como outra forma de descrição dos referenciais anatômicos. As estruturas que estão mais próximas à linha média são **mediais**, as estruturas afastadas da linha média são **laterais**. Em outras palavras, o nariz situa-se medial aos olhos, os olhos são mediais em relação aos ouvidos, e assim por diante. Além disso, duas estruturas que estão do mesmo lado são **ipsolaterais** uma da outra; por exemplo, o ouvido direito é ipsolateral ao olho direito. Se as estruturas estão em lados opostos da linha média, elas são **contralaterais** uma da outra; o ouvido direito é contralateral o ouvido esquerdo.

Para visualizar a estrutura interna do encéfalo, geralmente é necessário cortá-lo. Na linguagem dos anatomistas, uma fatia chama-se *secção*; fatiar é *seccionar*. Ainda que possamos imaginar um número infinito de formas para se cortar o encéfalo, a abordagem-padrão é realizar cortes paralelos a um dos três *planos anatômicos de secção*. O plano de secção que resulta na divisão do encéfalo em metades direita e esquerda iguais é denominado **plano mediano** (Figura 7.3a). Os cortes paralelos ao plano mediano estão no **plano sagital**.

Os outros dois planos anatômicos são perpendiculares ao plano sagital e um ao outro. O **plano horizontal** é paralelo ao solo (Figura 7.3b). Uma única secção nesse plano poderia passar através dos olhos e dos ouvidos. Assim, as secções horizontais dividem o encéfalo nas partes dorsal e ventral. O **plano coronal** é perpendicular ao solo e ao plano sagital (Figura 7.3c). Uma única secção nesse plano passaria através de ambos os olhos ou ambos os ouvidos, mas não atravessaria os quatro ao mesmo tempo. Assim, o plano coronal divide o encéfalo em partes anterior e posterior.



▲ FIGURA 7.3
Planos anatômicos de secção.

AUTOAVALIAÇÃO

Pare agora por alguns minutos e certifique-se de que compreendeu o significado dos seguintes termos:

anterior	dorsal	lateral	plano sagital
rostral	ventral	ipsolateral	plano horizontal
posterior	linha média	contralateral	plano coronal
caudal	medial	plano mediano	

O Sistema Nervoso Central

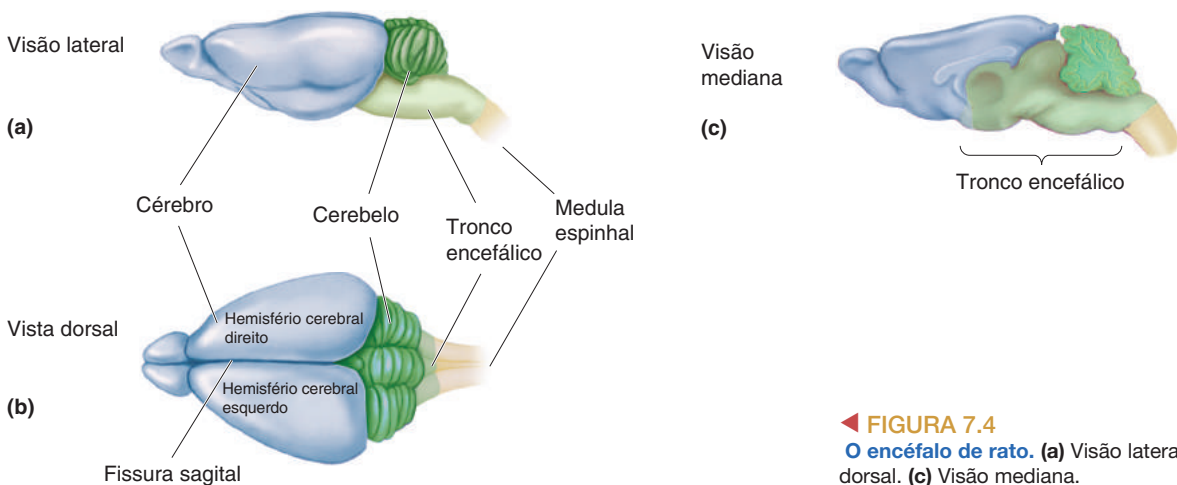
O **sistema nervoso central (SNC)** consiste em partes do sistema nervoso que estão envolvidas pelos ossos: o **encéfalo** e a **medula espinhal**. O encéfalo localiza-se inteiramente no crânio. Uma visão lateral do encéfalo do rato nos mostra três partes que são comuns a todos os mamíferos: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (Figura 7.4a).

O Cérebro. A porção mais rostral e maior do encéfalo é o **cérebro**. A Figura 7.4b mostra o cérebro de rato como aparece quando visto de cima. Observe que ele claramente se divide ao meio em dois **hemisférios cerebrais**, separados pela profunda *fissura sagital*. Em geral, o hemisfério cerebral *direito* recebe sensações e controla o movimento do lado *esquerdo* do corpo. De forma similar, o hemisfério cerebral *esquerdo* está envolvido com as sensações e os movimentos do lado *direito* do corpo.

O Cerebelo. Situado posterior ao cérebro está o **cerebelo** (do latim para “cérebro pequeno”). Apesar de o cerebelo ser, de fato, bem menor que o cérebro, ele contém, na verdade, tantos neurônios quanto os dois hemisférios cerebrais juntos. O cerebelo é basicamente um centro para o controle do movimento e possui extensas conexões com o cérebro e a medula espinhal. Ao contrário dos hemisférios cerebrais, o lado esquerdo do cerebelo está relacionado com os movimentos do lado esquerdo do corpo, e o lado direito do cerebelo, com os movimentos do lado direito do corpo.

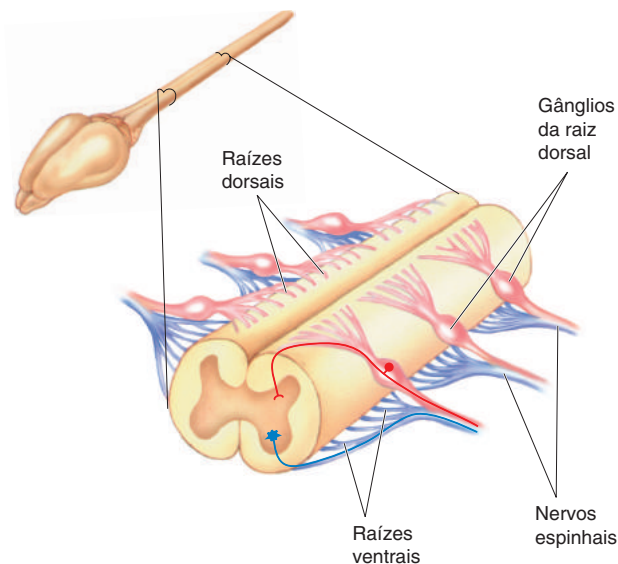
O Tronco Encefálico. A parte restante do encéfalo é o tronco encefálico, que é melhor observado em uma visão mediana do encéfalo (Figure 7.4c). O **tronco encefálico** forma o pedúnculo, do qual os hemisférios cerebrais e o cerebelo destacam-se. O tronco encefálico é um conjunto complexo de fibras e de neurônios, que serve, em parte, para retransmitir informação do cérebro à medula espinhal e ao cerebelo, e vice-versa. No entanto, ele também é uma região que regula funções vitais, como a respiração, a consciência e o controle da temperatura corporal. De fato, ainda que o tronco encefálico seja considerado a porção mais primitiva do encéfalo dos mamíferos, é também a mais importante para a manutenção da vida. Pode-se sobreviver à lesão do cérebro ou do cerebelo, porém lesões do tronco encefálico são normalmente fatais.

A Medula Espinhal. A medula espinhal é envolta pela coluna vertebral óssea e está ligada ao tronco encefálico. Ela é o maior condutor de informação da pele, das articulações e dos músculos ao cérebro, e vice-versa. Uma transecção da



◀ FIGURA 7.4

O encéfalo de rato. (a) Visão lateral. (b) Visão dorsal. (c) Visão mediana.



▲ FIGURA 7.5

A medula espinhal. A medula espinhal estende-se dentro da coluna vertebral. Os axônios entram e saem da medula espinhal através das raízes dorsais e ventrais, respectivamente. Essas raízes se juntam para formar os nervos espinhais que percorrem o organismo.

medula espinhal resulta em anestesia (falta de sensibilidade) da pele e paralisia dos músculos das partes do corpo caudais à secção. A paralisia, neste caso, não significa que os músculos não possam funcionar, mas sim que eles não podem ser controlados pelo encéfalo.

A medula espinhal comunica-se com o corpo por meio dos **nervos espinhais** que formam parte do sistema nervoso periférico (discutido adiante). Os nervos espinhais emergem da medula espinhal através de espaços existentes entre cada vértebra da coluna vertebral. Cada nervo espinhal associa-se à medula espinhal através da **raiz dorsal** e da **raiz ventral** (Figura 7.5). Lembre-se que, no Capítulo 1, François Magendie demonstrou que a raiz dorsal contém axônios que *trazem* informação até a medula espinhal, como aquelas que sinalizam do ferimento acidental por uma tachinha em seu pé (ver Figura 3.1). Charles Bell demonstrou que a raiz ventral contém axônios que transmitem informação que *sai* da medula espinhal – por exemplo, aos músculos, que retiraram bruscamente seu pé para longe em resposta à dor causada pela tachinha.

O Sistema Nervoso Periférico

Todas as partes do sistema nervoso que não estão no encéfalo e na medula espinhal constituem o **sistema nervoso periférico (SNP)**. O SNP pode ser dividido em duas partes: o SNP somático e o SNP visceral.

O SNP Somático. Todos os nervos espinhais que inervam a pele, as articulações e os músculos que estão sob o controle voluntário são parte do **SNP somático**. Os axônios motores somáticos, que comandam a contração muscular, originam-se de neurônios motores da medula espinhal ventral. Os corpos celulares dos neurônios motores situam-se dentro do SNC, porém seus axônios estão, em sua maior parte, no SNP.

Os axônios somatossensoriais que inervam e coletam informação da pele, dos músculos e das articulações entram na medula espinhal pelas raízes dorsais. Os corpos celulares desses neurônios estão localizados fora da medula espinhal em agrupamentos, chamados de **gânglios da raiz dorsal**. Existe um gânglio da raiz dorsal para cada nervo espinhal (Figura 7.5).

O SNP Visceral. O SNP visceral ou apenas SNV*, também chamado de involuntário, vegetativo, autônomo ou **sistema nervoso simpático/parassimpático/entérico**, consiste em neurônios que inervam órgãos internos, vasos sanguíneos e glândulas. Os axônios sensoriais viscerais transmitem informação sobre funções viscerais ao SNC, como pressão e conteúdo de oxigênio do sangue arterial. As fibras viscerais motoras comandam a contração e o relaxamento dos músculos que formam a parede intestinal e dos vasos sanguíneos (chamados de *músculos lisos*), a frequência de contração do músculo cardíaco e a função secretora de várias glândulas. Por exemplo, o SNV controla a pressão arterial por meio da regulação da frequência cardíaca e do diâmetro dos vasos sanguíneos.

Voltaremos a analisar a estrutura e a função do SNV no Capítulo 15. Por enquanto, lembre-se que quando se fala de uma reação emocional que não está sob controle voluntário – como o “frio no estômago” (no inglês, “*butterflies in the stomach*”) ou o rubor da face – trata-se de reações normalmente mediadas pelo SNV).

Axônios Aferentes e Eferentes. Essa discussão sobre o SNP é um momento para introduzir dois termos que são utilizados para descrever axônios no sistema nervoso. Os termos, derivados do latim, **aferente** (“que leva para”) e **eferente** (“que traz de”) indicam se os axônios estão transmitindo a informação *para* ou *a partir de* um determinado ponto. Deve-se considerar os axônios do SNP em relação a um ponto de referência no SNC. Os axônios somatossensoriais ou viscerais que *trazem* informação para o SNC são aferentes. Os axônios que emergem do SNC para inervar músculos e glândulas são eferentes.

Os Nervos Cranianos

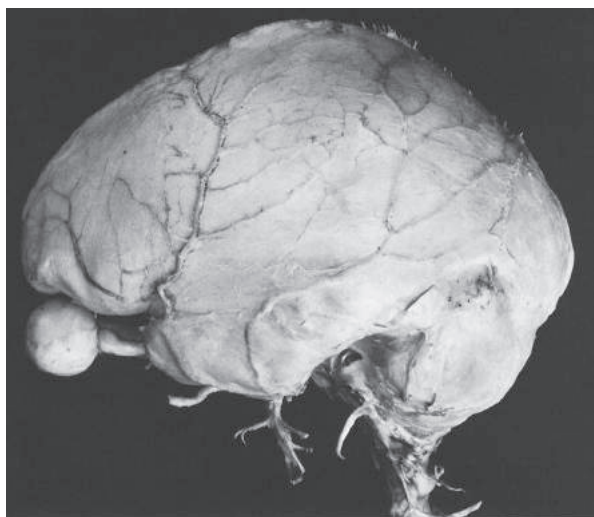
Além dos nervos que se originam da medula espinhal e inervam o corpo, existem 12 pares de **nervos cranianos** que se originam do tronco encefálico e inervam principalmente a cabeça. Cada nervo craniano possui um nome e um número associado a ele (numerados originalmente por Galeno, há quase 1800 anos, de anterior a posterior). Alguns dos nervos cranianos fazem parte do SNC, outros fazem parte do SNP somático e outros, ainda, são do SNP visceral. Muitos nervos cranianos contêm uma mistura complexa de axônios que realizam diferentes funções. Os nervos cranianos e suas diversas funções estão resumidas no apêndice deste capítulo.

As Meninges

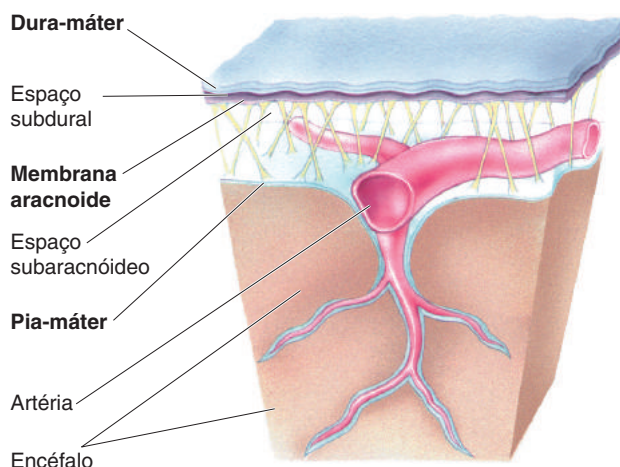
O SNC, a parte do sistema nervoso alojada no interior do crânio e da coluna vertebral, não está em contato direto com o osso suprajacente. Ele é protegido por três membranas, chamadas coletivamente de **meninges** (do grego para “cobertura”). As três membranas são a dura-máter, a membrana aracnoide e a pia-máter (Figura 7.6).

O revestimento mais externo é a **dura-máter**, do latim “mãe dura”, uma descrição apurada de sua consistência semelhante ao couro. A dura-máter forma um saco consistente e não extensível que rodeia o encéfalo e a medula espinhal. Logo abaixo da dura-máter localiza-se a **membrana aracnoide** (do grego para “aranha”). Esta camada meníngea possui aparência e consistência de teia de aranha. Ainda que normalmente não haja espaço entre a dura e a aracnoide, se os vasos sanguíneos que passam através da dura-máter são rompidos, o sangue pode ficar retido e formar um *hematoma subdural*. O acúmulo de líquido neste espaço subdural pode causar disfunção cerebral pela compressão de partes do SNC. O tratamento do distúrbio é feito mediante a realização de um orifício no crânio e de drenagem do sangue.

*N. de T. Para mais detalhes, leia a nota na página 531 do Capítulo 15.



(a)

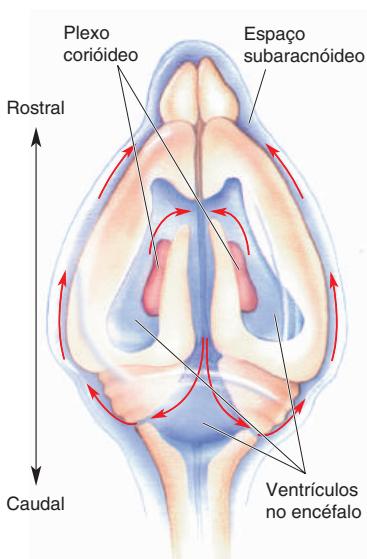


(b)

▲ FIGURA 7.6

As meninges. (a) O crânio foi removido para mostrar a resistente membrana meníngea externa, a dura-máter. (Fonte: Gluhbegoric e Williams, 1980). (b) A ilustração, em secção coronal, mostra as três camadas meníngeas que protegem o encéfalo e a medula espinhal: a dura-máter, a membrana aracnoide e a pia-máter.

A **pia-máter**, do latim para “mãe piedosa”, é uma membrana fina que adere intimamente à superfície do encéfalo. Ao longo da pia-máter correm os vasos sanguíneos que finalmente penetram no SNC subjacente. A pia é separada da aracnoide por um espaço cheio de líquido. Este *espaço subaracnóideo* é preenchido por um líquido claro salgado, denominado **líquido cerebrospinal (LCS)**. Assim, de certa forma, o cérebro flutua dentro da cabeça nesta fina camada de LCS.



▲ FIGURA 7.7

O sistema ventricular no encéfalo de rato. O LCS é produzido nos ventrículos pareados dos hemisférios cerebrais e flui por ventrículos ímpares dispostos em série na região central do tronco encefálico. O LCS é drenado para o espaço subaracnóideo por pequenos orifícios próximos à base do cerebelo. No espaço subaracnóideo, o LCS passa ao sangue.

O Sistema Ventricular

No Capítulo 1, foi observado que o encéfalo é cavernoso. Os espaços e canais preenchidos de fluido dentro do encéfalo constituem o **sistema ventricular**. O líquido que percorre esse sistema é o LCS, o mesmo líquido do espaço subaracnóideo. O LCS é produzido por um tecido especial, o *plexo coriáceo*, encontrado nos ventrículos dos hemisférios cerebrais. O LCS flui dos ventrículos pareados do cérebro para cavidades ímpares conectadas, dispostas em série, até o centro do tronco encefálico (Figura 7.7). O LCS sai do sistema ventricular e entra no espaço subaracnóideo através de pequenos orifícios ou aberturas, próximo à região em que o cerebelo se liga ao tronco encefálico. No espaço subaracnóideo, o LCS é absorvido pelos vasos sanguíneos por estruturas especiais, chamadas de *vilosidades aracnóides*. Se o fluxo normal de LCS for alterado, isso pode provocar lesão cerebral (Quadro 7.1).

Logo, voltaremos a este tema para dar alguns detalhes sobre o sistema ventricular. Como veremos, entender a organização do sistema ventricular é importante para compreender como o encéfalo dos mamíferos está organizado.

Novas Visualizações do Encéfalo

Por séculos, os anatomistas investigaram a estrutura interna do encéfalo por meio de sua remoção do crânio, seccionando-o em diferentes planos, corando as secções e examinando os cortes corados. Muito se aprendeu com essa abordagem,



QUADRO 7.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Água no Encéfalo

Se o fluxo de LCS do plexo coriáceo através do sistema ventricular ao espaço subaracnóideo fica comprometido, o líquido retorna e causa uma dilatação dos ventrículos. Essa condição é chamada de *hidrocefalia*, que originalmente significava “cabeça d’água”.

Ocasionalmente, os bebês podem nascer com hidrocefalia. Como o crânio é mole e não está completamente formado, a cabeça aumenta de tamanho para acomodar o aumento do líquido intracranial, evitando danos ao encéfalo. Às vezes, essa condição passa despercebida até que o tamanho da cabeça adquira grandes proporções.

Nos adultos, a hidrocefalia é uma situação muito mais séria, visto que o crânio não pode se expandir e, como resultado, a pressão intracranial aumenta. O tecido cerebral mole é, então, comprimido, comprometendo sua função e levando à morte, se não for tratado. Em geral, esta hidrocefalia “obstrutiva” também é acompanhada por cefaleia grave, causada pela distensão das terminações nervosas das meninges. O tratamento consiste na colocação de um tubo no ventrículo dilatado para drenar o excesso de líquido (Figura A).

Tubo inserido no ventrículo lateral através de um orifício no crânio.

Tubo de drenagem, geralmente introduzido na cavidade peritoneal, com comprimento extra para acompanhar o crescimento da criança.

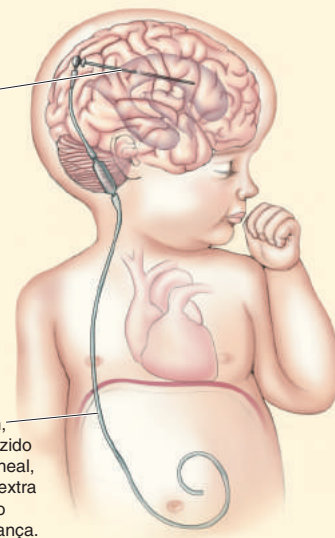


Figura A

porém há algumas limitações. Entre as limitações está o desafio de enxergar como as partes profundas do encéfalo estão dispostas em três dimensões. Um importante avanço ocorreu em 2013, quando pesquisadores da Universidade Stanford introduziram um novo método, chamado de *CLARITY*,* que permite a visualização das estruturas profundas sem seccionar o encéfalo. O truque é imergir o encéfalo em uma solução que substitui o lipídeo que absorve luz por um gel hidrossolúvel que deixa o encéfalo transparente. Se encéfalo que ficou “translúcido” mantém os neurônios que podem ser marcados com moléculas

*N. de T. Do inglês, *Clear Lipid-exchanged Acrylamide-hybridized Rigid Imaging/Immunostaining/In situ hybridization-compatible Tissue hydrogel* (imageamento de tecido clareado por troca dos lipídeos por hidrogel e acrilamida e compatível com imuno-histoquímica ou hibridização *in situ*).

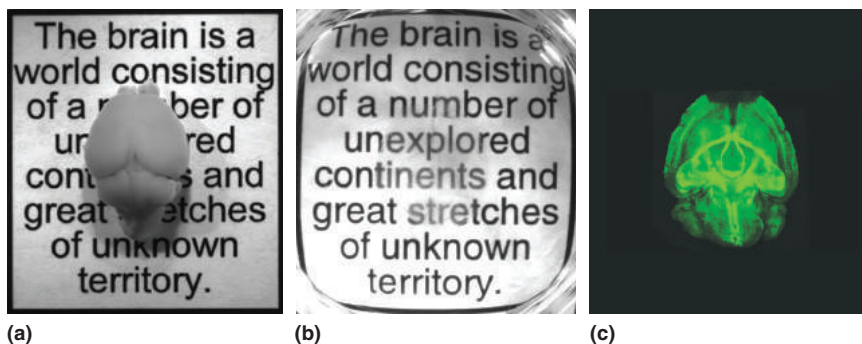


FIGURA 7.8

Um método para tornar o encéfalo transparente e permitir a visualização de neurônios fluorescentes profundos no encéfalo. (a) Visão dorsal de um encéfalo de camundongo. (b) O mesmo encéfalo foi tornado transparente por meio da substituição de lipídeos por gel hidrossolúvel. (c) O encéfalo transparente iluminado para revelar a fluorescência dos neurônios que expressam proteína fluorescente verde. (Fonte: cortesia do Dr. Kwanghun Chung, Instituto de Tecnologia de Massachusetts. Adaptada de Chung e Deisseroth. 2013, Fig. 2.)

fluorescentes, como a proteína fluorescente verde (GFP; ver Capítulo 2), então uma iluminação apropriada revelará a localização dessas células mais profundas no encéfalo (Figura 7.8).

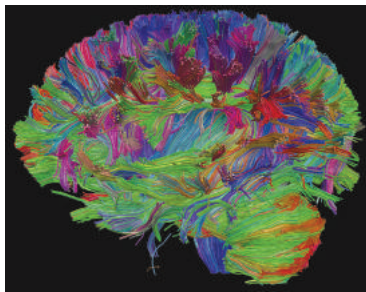
Obviamente, um encéfalo translúcido ainda é um encéfalo morto. Isso, no mínimo, limita a utilização de métodos anatômicos como esse para diagnosticar distúrbios neurológicos em indivíduos vivos. Assim, não é exagero afirmar que a introdução de novos procedimentos que permitem produzir imagens de encéfalos vivos revolucionou a neuroanatomia. Agora, introduziremos resumidamente essas metodologias.

Imagem da Estrutura do Encéfalo Vivo. Alguns tipos de radiações eletromagnéticas, como os raios X, penetram no corpo e são absorvidas por diferentes tecidos “radiopacos”. Assim, utilizando um filme sensível ao raio X, pode-se obter imagens em duas dimensões de sombras, formadas pelas estruturas radiopacas internas do corpo. Essa técnica serve bem para os ossos do crânio, mas não para o encéfalo. O encéfalo é um volume tridimensional complexo de escassa e variada opacidade, de modo que se extrai pouca informação de uma imagem bidimensional do exame de raio X.

Uma solução engenhosa, chamada de *tomografia computadorizada (TC)*, foi desenvolvida por Godfrey Hounsfield e Allan Cormack, que compartilharam o prêmio Nobel em 1979. O objetivo da TC é gerar uma imagem de uma fatia do encéfalo. (A palavra *tomografia* provém do grego “*tomos*”, corte.) Para tanto, uma fonte de raios X gira em torno da cabeça no plano da secção transversal desejada. Do outro lado da cabeça, na trajetória do feixe de raios X, há sensores eletrônicos sensíveis à irradiação X. A informação acerca da opacidade relativa obtida nos diferentes ângulos de visualização é processada em um computador que trabalha um algoritmo matemático com os dados obtidos. O resultado final é uma reconstrução digitalizada da posição e da quantidade de material radiopaco do plano da fatia. As varreduras da TC revelaram pela primeira vez, de forma não invasiva, a organização macroscópica das substâncias cinzenta e branca e a posição dos ventrículos no encéfalo vivo.

Ainda que seu uso continue muito difundido, a TC vem sendo gradualmente substituída por um método mais recente de diagnóstico por imagens, chamado de *imagem por ressonância magnética (IRM)*. As vantagens da IRM são que ela fornece um mapa muito mais detalhado do encéfalo do que a TC, não requer irradiação X e as imagens das fatias do encéfalo podem ser realizadas em qualquer plano desejado. A IRM usa informação sobre a resposta dos átomos de hidrogênio do encéfalo frente a modificações de um campo magnético intenso (Quadro 7.2). Os sinais eletromagnéticos emitidos pelos átomos são detectados por um arranjo de sensores ao redor da cabeça, que os enviam a um computador com capacidade de processamento alta para construir um mapa do encéfalo. A informação obtida a partir da varredura por IRM pode ser usada para se obter uma imagem notavelmente detalhada de todo o encéfalo.

Outra aplicação da IRM, chamada de *imagem por tensão difusional (ITD)*, permite a visualização de grandes feixes de axônios no encéfalo. Por meio da comparação da posição dos átomos de hidrogênio nas moléculas de água em pequenos intervalos de tempo, é possível medir a difusão da água no encéfalo. A água difunde-se muito mais facilmente ao longo das membranas axonais do que através destas, e essa diferença pode ser utilizada para identificar feixes de axônios conectando diferentes regiões encefálicas (Figura 7.9).



▲ **FIGURA 7.9**
Imagem por tensão difusional de encéfalo humano. Visão lateral de uma reconstrução computadorizada de feixes de axônios de um encéfalo humano. A parte anterior está à esquerda. Os feixes são pseudocolorados com base na direção da difusão da água. (Fonte: cortesia do Dr. Satrajit Ghosh, Instituto de Tecnologia de Massachusetts.)

Imagem Funcional do Encéfalo. A TC e a IRM são extremamente valiosas para detectar alterações estruturais no encéfalo vivo, como no edema cerebral



QUADRO 7.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Imagem por Ressonância Magnética

A *imagem por ressonância magnética (IRM)* é uma técnica que pode ser utilizada para determinar a quantidade de certos átomos em locais variados do corpo. Ela tem se tornado uma importante ferramenta nas neurociências, pois pode ser utilizada de forma não invasiva para obtenção de imagens detalhadas do sistema nervoso, sobretudo do encéfalo.

Na versão mais comum da IRM, os átomos de hidrogênio são quantificados, por exemplo, a partir dos existentes na água ou na gordura do encéfalo. Um fato importante da física é que, quando um átomo de hidrogênio for submetido a um campo magnético, seu núcleo (que consiste em um único próton) pode existir em dois estados: de alta energia ou de baixa energia. Como os átomos de hidrogênio são abundantes no encéfalo, existem muitos prótons em cada estado.

O fundamento da IRM é permitir que os prótons passem de um estado para o outro. A energia é adicionada aos prótons, fazendo as ondas eletromagnéticas (i.e., sinais de rádio) passarem através da cabeça enquanto ela está posicionada entre dois polos de um grande ímã. Quando o sinal de rádio é ajustado para a frequência adequada, os prótons em estado de baixa energia absorvem a energia do sinal e saltam para o estado de maior energia. A frequência na qual os prótons absorvem energia é chamada de *frequência de ressonância* (de onde se originou o nome ressonância magnética). Quando os sinais de rádio são desligados, alguns prótons voltam para o estado de baixa energia, emitindo um sinal de rádio da sua frequência específica. Esse sinal pode ser captado por um receptor de ondas de rádio. Quanto mais forte o sinal, mais átomos de hidrogênio estão presentes entre os polos do ímã.

Se usássemos esse procedimento, poderíamos simplesmente obter a medida da quantidade total de hidrogênio na cabeça. Entretanto, é possível medir a quantidade de hidrogênio em uma escala espacial mais refinada, considerando-se que a frequência na qual os prótons emitem energia é proporcional ao tamanho do campo magnético. Nos equipamentos de IRM utilizados nos hospitais, os campos magnéticos variam de um lado ao outro do magneto. Isso fornece um código espacial às ondas de rádio emitidas pelos prótons: os sinais de alta frequência provêm dos átomos de hidrogênio próximos ao polo mais forte do magneto, e os sinais de baixa frequência, daqueles próximos ao polo mais fraco do magneto.

O último passo no processo da IRM é orientar o gradiente dos magnetos em diferentes ângulos em relação à cabeça e medir a quantidade de hidrogênio. Leva cerca de 15 minutos para uma varredura normal do encéfalo. Um programa de computador sofisticado é utilizado para criar uma única imagem a partir das medidas, resultando em uma imagem da distribuição dos átomos de hidrogênio na cabeça.

A Figura A é uma imagem por RM de uma visão lateral do encéfalo de um ser humano vivo. Na Figura B, foi feita uma secção em outra imagem por RM do encéfalo. Observe como é nítida a diferenciação entre as substância branca e cinzenta. Isso permite observar os efeitos de doenças desmielinizantes na substância branca do encéfalo. As imagens por RM também revelam lesões no encéfalo, pois tumores e inflamação geralmente aumentam a quantidade extracelular de água.

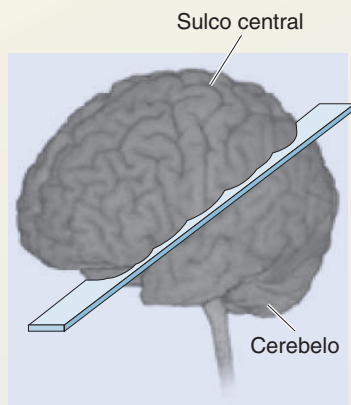


Figura A



Figura B

após uma lesão cerebral e nos tumores cerebrais. Apesar disso, muito do que acontece no encéfalo – saudável ou doente – são processos de natureza química ou elétrica que não são visíveis pela simples inspeção da anatomia encefálica. De modo incrível, no entanto, mesmo esses segredos estão começando a ser revelados pelas técnicas de imagens mais recentes.

**QUADRO 7.3 ALIMENTO PARA O ENCÉFALO****TEP e IRMf**

Até pouco tempo, “ler a mente” estava além do alcance da ciência. Entretanto, com a introdução da *tomografia por emissão de pósitrons (TEP)* e da *imagem por ressonância magnética funcional (IRMf)* é possível observar e medir alterações da atividade do encéfalo associadas ao planejamento e à execução de tarefas específicas.

O desenvolvimento da imagem usando TEP ocorreu na década de 1970, por dois grupos de físicos, um da Universidade de Washington, liderado por M. M. Ter-Pogossian e M. E. Phelps, e um segundo grupo da UCLA, liderado por Z. H. Cho. O princípio da técnica é muito simples: uma solução radioativa contendo átomos que emitem pósitrons (elétrons com carga positiva) é introduzida na corrente sanguínea. Os pósitrons, emitidos de todos os lugares onde o sangue for, interagem com elétrons para produzir fótons de radiação eletromagnética. A localização dos átomos emissores de pósitrons é feita por detectores que captam os fótons.

Uma poderosa aplicação da TEP é a medida da atividade metabólica no encéfalo. Com uma técnica desenvolvida por Louis Sokoloff e colaboradores, do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (National Institute of Mental Health), isótopos de flúor ou de oxigênio emissores de pósitrons são ligados à 2-desoxiglicose (2-DG). A 2-DG radioativa é injetada na corrente sanguínea e transportada até o encéfalo. Os neurônios metabolicamente ativos, que normalmente utilizam glicose, também captam a 2-DG. Esta é fosforilada por enzimas no interior dos neurônios, e essa modificação impede a 2-DG de sair. Assim, a quantidade de 2-DG radioativa acumulada nos neurônios, medida pelo número de emissões de pósitrons, indica o nível da atividade metabólica neuronal.

Em uma aplicação comum da TEP, a cabeça de uma pessoa é colocada em um aparato rodeado por detectores (Figura A). Com o uso de algoritmos, os fótons (resultantes da emissão de pósitrons) que atingem cada detector são registrados. Com essa informação, os níveis de atividade para populações de neurônios em vários locais do encéfalo podem ser calculados. A compilação dessas medidas produz uma

imagem do padrão de atividade encefálica. Os pesquisadores monitoram a atividade do encéfalo enquanto o sujeito realiza uma tarefa, como mover um dedo ou ler em voz alta. Diferentes tarefas “acendem” diferentes áreas do encéfalo. Para obter uma imagem da atividade induzida por um determinado comportamento ou por uma tarefa de pensamento, utiliza-se uma técnica de subtração. Mesmo na ausência de qualquer estimulação sensorial, as imagens por TEP mostrarão muita atividade encefálica. Para criar uma imagem da atividade encefálica resultante de uma tarefa específica, como uma pessoa olhando uma fotografia, a atividade de fundo precisa ser descontada ou subtraída (Figura B).

Apesar de a imagem por TEP ter se mostrado uma técnica muito valiosa, ela apresenta limitações significativas. Como a resolução espacial é de apenas 5 a 10 mm³, a imagem mostra a atividade de muitos milhares de células. Além disso, para se obter uma única varredura do encéfalo pode levar de um a vários minutos. Essa questão, juntamente com as preocupações relacionadas à exposição à radiação, limita o número de varreduras obtidas de uma pessoa em um período de tempo razoável. Assim, o trabalho de S. Ogawa nos Laboratórios Bell, mostrando que as técnicas de IRM poderiam ser utilizadas para medir alterações nos níveis de oxigênio do sangue decorrentes da atividade do encéfalo, tornou-se um avanço importante.

O método de IRMf aproveita-se do fato de que a oxi-hemoglobina (forma oxigenada da hemoglobina no sangue) tem uma ressonância magnética diferente da desoxi-hemoglobina (a hemoglobina que doou seu oxigênio). As regiões mais ativas do encéfalo recebem mais sangue, e o sangue doa mais oxigênio. A IRM funcional detecta a localização do aumento da atividade neural pela medida da taxa de oxi-hemoglobina em relação à desoxi-hemoglobina. Esse passou a ser o método de escolha para imageamento funcional do encéfalo, pois as varreduras podem ser feitas rapidamente (50 ms), apresentam uma boa resolução espacial (3 mm³) e são completamente não invasivas.

As duas técnicas de “imageamento funcional” de utilização difundida são: *tomografia por emissão de pósitrons (TEP)* e *imagem por ressonância magnética funcional (IRMf)*. Apesar de diferirem quanto aos detalhes técnicos, ambos os métodos detectam alterações no fluxo sanguíneo regional e no metabolismo do encéfalo (Quadro 7.3). O princípio básico é simples: os neurônios que estão mais ativos requerem mais glicose e oxigênio. A vascularização encefálica responde à atividade neuronal, direcionando mais sangue às regiões ativas. Assim, ao detectar mudanças no fluxo sanguíneo, a TEP e a IRMf revelam as regiões encefálicas que estão mais ativas sob diferentes circunstâncias.

O surgimento de técnicas de imageamento tem oferecido aos neurocientistas a oportunidade extraordinária de espiar dentro do encéfalo vivo, enquanto ele pensa. Entretanto, como você pode imaginar, mesmo as imagens encefálicas mais sofisticadas são inúteis se você não souber o que está observando. Examinaremos, a seguir, como o encéfalo está organizado.

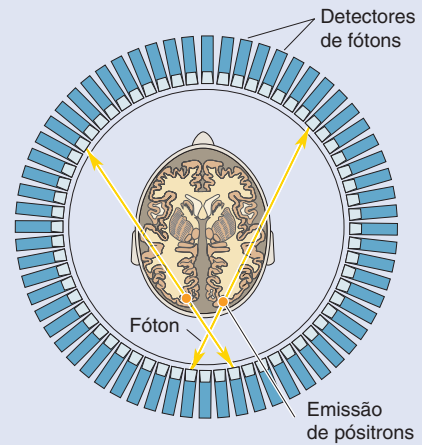


Figura A
O procedimento da TEP. (Fonte: Posner e Raichle, 1994, p. 61)

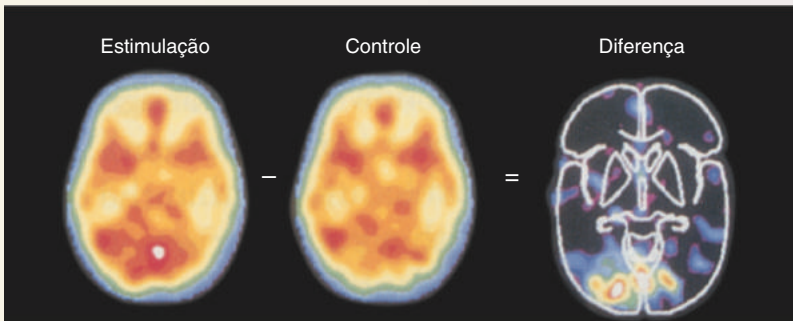


Figura B
Uma imagem de TEP. (Fonte: Posner e Raichle, 1994, p. 65)

AUTOAVALIAÇÃO

Pare agora por alguns minutos e certifique-se de que compreendeu o significado dos seguintes termos:

sistema nervoso	encéfalo	medula espinhal
central (SNC)	hemisférios cerebrais	cerebelo
cérebro	nervo espinhal	raiz dorsal
tronco encefálico	sistema nervoso	SNP somático
raiz ventral	periférico (SNP)	sistema
gânglios da raiz	SNP visceral	visceral
dorsal	eferente	nervo craniano
aferente	dura-máter	membrana
meninges	líquido cerebrospinal	aracnoide
pia-máter	(LCS)	sistema ventricular

COMPREENDENDO A ESTRUTURA DO SNC AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO

Todo o SNC se origina das paredes de um tubo preenchido de líquido que é formado em um estágio inicial do desenvolvimento embrionário. O interior do tubo transforma-se no sistema ventricular do adulto. Assim, ao examinar como esse tubo se modifica durante o curso do desenvolvimento fetal, podemos entender como o encéfalo está organizado e como as diferentes partes se encaixam. Esta seção aborda o desenvolvimento com o objetivo de facilitar a compreensão da organização estrutural do encéfalo. O Capítulo 23 retomará o tópico do desenvolvimento para descrever como os neurônios se originam, como eles encontram seu caminho até o seu local de destino no SNC e como fazem as conexões sinápticas apropriadas entre si.

À medida que você for lendo esta seção e ao longo de todo o livro, encontrará muitos nomes diferentes utilizados pelos anatomistas que se referem a grupos de neurônios e axônios relacionados. Alguns nomes comuns usados para descrever agrupamentos neuronais e axonais estão listados nas Tabelas 7.1 e 7.2. Dedique alguns minutos para se familiarizar com estes novos termos antes de continuar a leitura.

TABELA 7.1 Agrupamentos neuronais

Nome	Descrição e exemplo
Substância cinzenta	Termo genérico para um agrupamento de corpos neuronais no SNC. Quando se secciona um cérebro fresco, recém-dissecado, os neurônios aparecem em cinza.
Córtex	Qualquer agrupamento neuronal formando uma fina camada, geralmente localizado na superfície encefálica. <i>Córtex</i> vem do latim para “casca”. Exemplo: <i>córtex cerebral</i> , a camada de neurônios que se encontra logo abaixo da superfície externa do cérebro.
Núcleo	Massa de neurônios claramente distinguível, localizada geralmente na profundidade do encéfalo (não confundir com núcleo celular). <i>Núcleo</i> vem do latim para “noz”. Exemplos: <i>núcleo geniculado lateral</i> , grupo celular do tálamo que retransmite informação do olho para o córtex cerebral.
Substância	Grupo de neurônios relacionados, localizados profundamente no encéfalo, geralmente com limites menos precisos que os núcleos. Exemplo: substância <i>nigra</i> , um grupo celular do tronco encefálico envolvido no controle do movimento voluntário.
Locus (plural: <i>loci</i>)	Um pequeno e bem definido grupo neuronal. Exemplo: <i>locus ceruleus</i> (do latim para “mancha azul”), um grupo celular do tronco encefálico envolvido no controle da vigília e do comportamento de alerta.
Gânglio	Agrupamento neuronal no SNP. <i>Gânglio</i> vem do grego para “no”. Exemplo: <i>gânglios da raiz dorsal</i> , que contêm os corpos celulares dos axônios sensoriais que entram na medula espinhal pelas raízes dorsais.

TABELA 7.2 Agrupamentos axonais

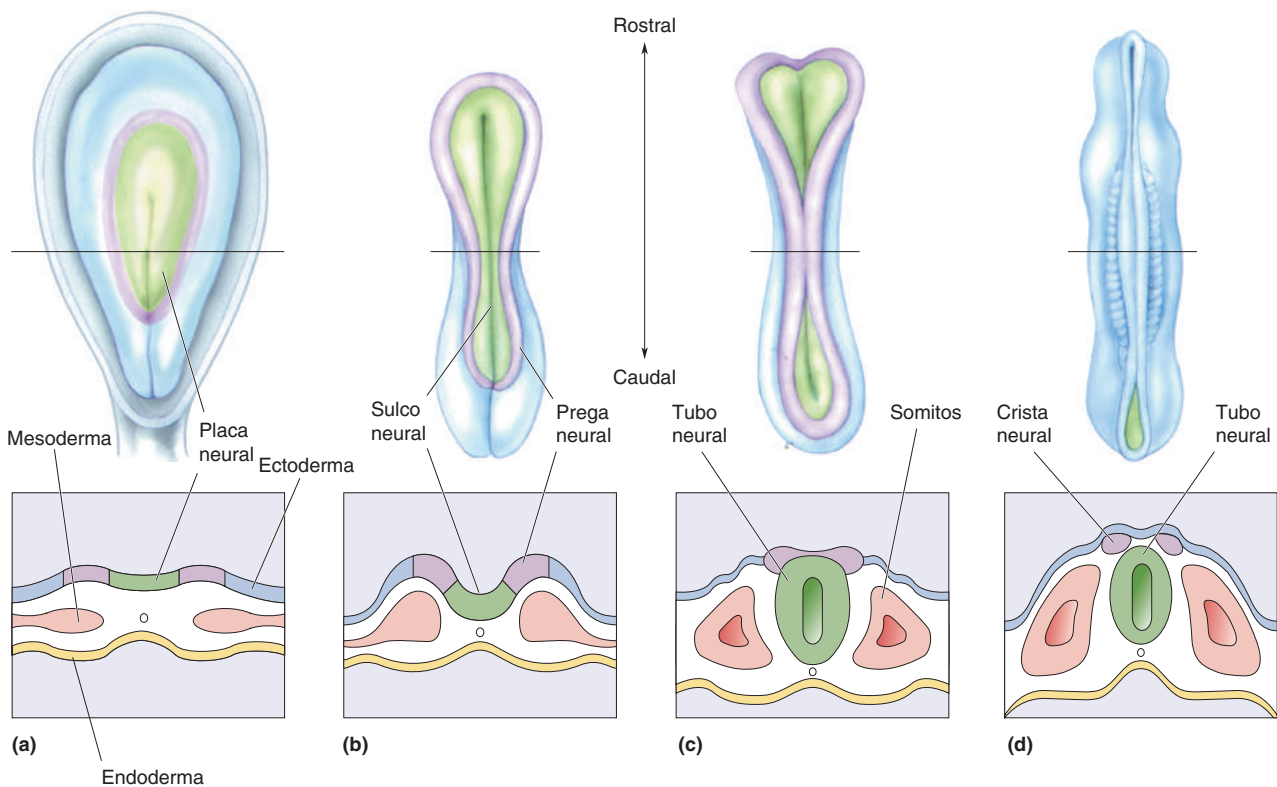
Nome	Descrição e exemplo
Nervo	Um feixe de axônios no SNP. Somente um grupo de axônios no SNC recebe o nome de nervo: o <i>nervo óptico</i> .
Substância branca	Termo genérico para um grupo de axônios no SNC. Quando um encéfalo fresco é seccionado, os feixes de axônios aparecem em branco.
Tracto	Um agrupamento de axônios do SNC que possuem origem e destino em comum. Exemplo: <i>tracto corticospinal</i> , cujos axônios originam-se no córtex cerebral e terminam na medula espinhal.
Feixe	Um agrupamento de axônios que percorrem juntos, mas que não tenham, necessariamente, a mesma origem e o mesmo destino. Exemplo: <i>feixe prosencefálico medial</i> , que conecta as células espalhadas no cérebro e no tronco encefálico.
Cápsula	Um agrupamento de axônios que conectam o cérebro com o tronco encefálico. Exemplo: <i>cápsula interna</i> , que conecta o tronco encefálico com o córtex cerebral.
Comissura	Qualquer agrupamento de axônios que conecta um lado do encéfalo com o outro lado.
Lemnisco	Um tracto que atravessa o encéfalo, disposto no formato de uma fita. Exemplo: <i>lemnisco medial</i> , que leva informação tátil da medula espinhal através do tronco encefálico.

A anatomia pode ser um assunto bastante árido. Ela realmente ganha vida somente quando entendemos as funções das diferentes estruturas. O restante deste livro está destinado a explicar a organização funcional do sistema nervoso. Entretanto, incluímos nesta seção uma prévia sobre algumas relações entre estrutura e função, para prover-lhe um sentido geral de como as diferentes partes contribuem, individual e coletivamente, para a função do SNC.

Formação do Tubo Neural

No início, o embrião é um disco plano formado por três camadas celulares, chamadas de endoderma, mesoderma e ectoderma. O *endoderma* origina o revestimento de múltiplos órgãos internos (vísceras). Do *mesoderma* surgem os ossos do esqueleto e os músculos. O sistema nervoso e a pele (epiderme) derivam inteiramente do *ectoderma*.

Nosso foco é nas modificações da região do ectoderma da qual se origina o sistema nervoso: a *placa neural*. Nos estádios iniciais (cerca de 17 dias após a fecundação em seres humanos), o encéfalo está formado somente por uma camada pavimentosa de células (Figura 7.10a). A próxima etapa de interesse é a formação de um sulco na placa neural, o *sulco neural*, que se estende até as extremidades rostral e caudal (Figura 7.10b). As paredes do sulco, chamadas



▲ FIGURA 7.10

Formação do tubo neural e da crista neural. Estas ilustrações esquemáticas mostram o desenvolvimento inicial do sistema nervoso no embrião. Os desenhos acima são visões dorsais do embrião; os situados abaixo são seções coronais. **(a)** O SNC embrionário primitivo inicia-se como uma fina camada de ectoderma. **(b)** A primeira etapa importante no desenvolvimento do sistema nervoso é a formação do sulco neural. **(c)** As paredes do sulco, chamadas de *pregas neurais*, aproximam-se e fundem-se, formando o tubo neural. **(d)** As pequenas porções do ectoderma neural que sobram para fora do tubo, quando este se fecha, constituem a *crista neural*, da qual se desenvolve o SNP. Os somitos são o mesoderma que originará grande parte do sistema esquelético e dos músculos.

de *pregas neurais*, aproximam-se e fundem-se dorsalmente, formando o **tubo neural** (Figura 7.10c). *Todo o sistema nervoso central se desenvolve das paredes do tubo neural*. À medida que as pregas neurais se juntam, algum ectoderma neural se desprende, posicionando-se lateralmente ao tubo neural. Este tecido é chamado de **crista neural** (Figura 7.10d). *Todos os neurônios cujos corpos neuronais ficam no sistema nervoso periférico derivam da crista neural*.

A crista neural desenvolve-se em íntima associação com o mesoderma subjacente. O mesoderma neste estágio do desenvolvimento forma protuberâncias salientes de cada lado do tubo neural, chamadas de *somit*s. A partir desses somitos, desenvolver-se-ão as 33 vértebras da coluna vertebral e os músculos esqueléticos relacionados. Os nervos que inervam esses músculos são chamados, então, de nervos motores *somáticos*.

O processo mediante o qual a placa neural se transforma em tubo neural é chamado de **neurulação**. A neurulação ocorre logo no início do desenvolvimento embrionário, em torno de 22 dias após a fecundação em seres humanos. Um defeito congênito comum é a falta do fechamento apropriado do tubo neural. Felizmente, pesquisas recentes sugerem que a maioria dos casos de



QUADRO 7.4 DE ESPECIAL INTERESSE

A Nutrição e o Tubo Neural

A formação do tubo neural é um evento crucial no desenvolvimento do sistema nervoso. Isso ocorre muito cedo – apenas três semanas após a fecundação – enquanto a mulher geralmente nem sabe que está grávida. A falha no fechamento correto do tubo neural é uma doença congênita comum, ocorrendo em aproximadamente 1 a cada 500 nascidos vivos. Uma descoberta recente, de grande impacto para a saúde pública, é que muitos dos defeitos do tubo neural podem ser atribuídos a uma deficiência da vitamina *ácido fólico* (ou *folato*) na dieta materna nas semanas subsequentes à concepção. Estima-se que a suplementação na dieta com ácido fólico durante esse período possa reduzir a incidência de defeitos no tubo neural em 90%.

A formação do tubo neural é um processo complexo (Figura A) que depende de uma sequência precisa de mudanças no formato tridimensional de cada célula e de mudanças na adesão de uma célula às suas vizinhas. O tempo preciso da neurulação também deve estar coordenado com mudanças simultâneas no ectoderma não neural e no mesoderma. Em termos moleculares, uma neurulação bem-sucedida depende da sequência específica da expressão gênica que é controlada, em parte, pela posição e pelo ambiente químico do local em que a célula se encontra. Não é surpreendente que este processo seja altamente sensível a elementos químicos ou a deficiências químicas na circulação materna.

A fusão das pregas neurais para formar o tubo neural ocorre primeiramente na porção média e, então, avança nos sentidos anterior e posterior (Figura B). Uma falha no fechamento do tubo neural anterior resulta em uma condição chamada de *anencefalia*, a qual é caracterizada pela degeneração do prosencéfalo e do crânio e é sempre fatal. Uma falha no fechamento da porção posterior do tubo neural resulta em uma condição chamada de *espinha bífida*. Na sua forma mais grave, a espinha bífida é caracterizada pela falha na formação da porção posterior da medula espinhal a partir

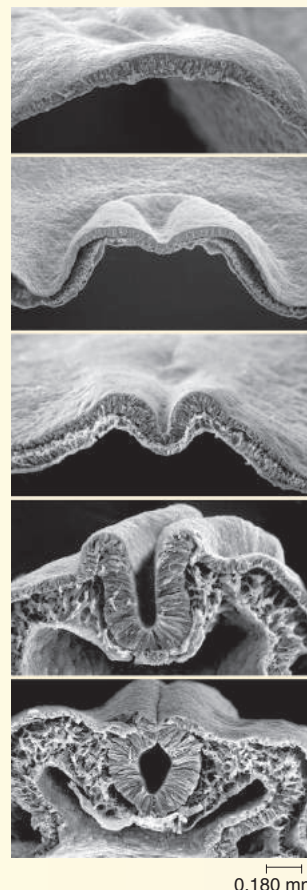


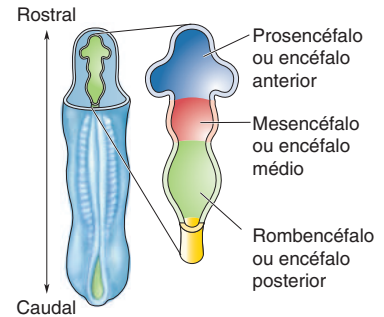
Figura A
Eletromicrografias eletrônicas de varredura da neurulação.
(Fonte: Smith e Schoenwolf, 1997.)

defeitos do tubo neural podem ser evitados por uma adequada dieta durante esse período (Quadro 7.4).

As Três Vesículas Encefálicas Primárias

O processo pelo qual as estruturas se tornam mais complexas e funcionalmente especializadas durante o desenvolvimento é denominado **diferenciação**. A primeira etapa da diferenciação do encéfalo é o desenvolvimento na porção rostral do tubo neural de três dilatações, chamadas de vesículas primárias (Figura 7.11). O *encéfalo em sua totalidade deriva das três vesículas primárias do tubo neural*.

A vesícula mais rostral é chamada de *prosencefalo*. *Pró* vem do grego para “antes de”; *encéfalo* deriva do grego “*enkephalon*”. Assim, o **prosencefalo** é também chamado de *encéfalo anterior*. Caudal ao prosencefalo, encontra-se outra vesícula, chamada de *encéfalo médio* ou **mesencefalo**. Caudal a este, localiza-se a terceira vesícula primária, o *encéfalo posterior* ou **rombencéfalo**. O rombencéfalo une-se ao tubo neural caudal, o qual origina a medula espinal.



▲ FIGURA 7.11

As três vesículas encefálicas primárias. A porção mais rostral do tubo neural diferencia-se em três vesículas, que formarão todo o encéfalo. Esta é uma visão dorsal, e as vesículas foram seccionadas no plano horizontal para que você possa visualizar o interior do tubo neural.

da placa neural (*bífida* provém do latim para “fendido em duas partes”). Formas menos graves são caracterizadas por déficits nas meninges e nas vértebras que recobrem a medula espinal posterior. A espinha bífida geralmente não é fatal, porém exige muitos e dispendiosos cuidados médicos.

O ácido fólico desempenha um papel essencial em diversas vias metabólicas, incluindo a da biossíntese do DNA, que naturalmente deve ocorrer durante o desenvolvimento, à medida que ocorre a divisão celular. Apesar de não entendermos precisamente por que a deficiência de ácido fólico aumenta a incidência dos defeitos do tubo neural, o que pode ser facilmente imaginado é como que ele poderia alterar a complexa coreografia da neurulação. O nome ácido fólico é derivado da palavra em latim para “folhas”, refletindo o fato de que o ácido fólico foi primeiramente isolado das folhas de espinafre. Além das folhas verdes dos vegetais, uma boa fonte alimentar de ácido fólico são fígado, leveduras, ovos, feijão e laranjas. Muitos cereais para o café da manhã são complementados com ácido fólico. Ainda assim, a ingestão média de ácido fólico pela população norte-americana é de apenas a metade do recomendado para prevenir os defeitos congênitos (0,4 mg/dia). O Centers for Disease Control and Prevention (Centro para Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos recomenda que as mulheres ingiram complexos multivitamínicos contendo 0,4 mg de ácido fólico antes de planejar uma gravidez.

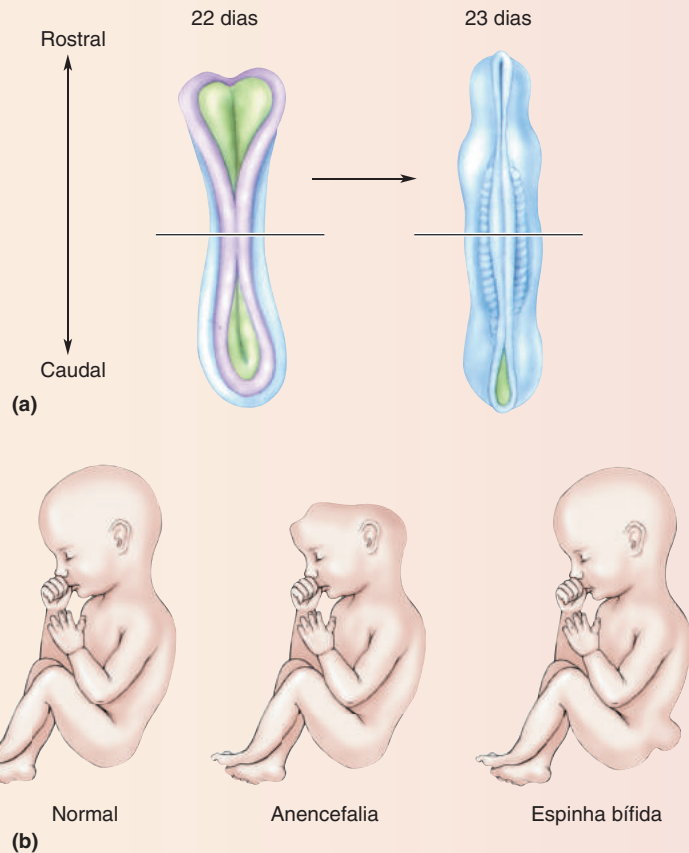
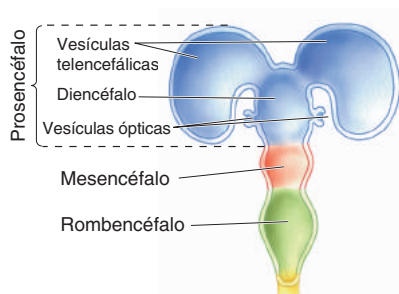


Figura B
(a) Fechamento do tubo neural. (b) Defeitos do tubo neural.



▲ FIGURA 7.12

Vesículas encefálicas secundárias do prosencéfalo. O prosencéfalo diferencia-se em vesículas telencefálicas pares, vesículas ópticas, também pares, e diencefalo. As vesículas ópticas desenvolvem-se, formando os olhos.



▲ FIGURA 7.13

Desenvolvimento inicial do olho. A vesícula óptica diferencia-se no talo óptico e no cálice óptico. O pedículo óptico originará o nervo óptico, e o cálice óptico originará a retina.

Diferenciação do Prosencéfalo

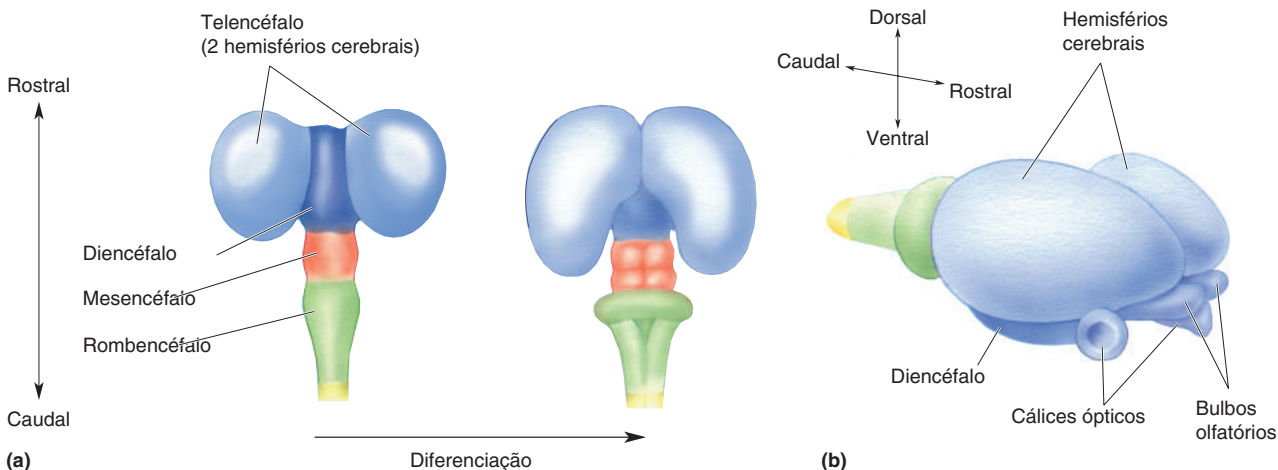
A próxima etapa importante no desenvolvimento do encéfalo anterior é o surgimento de vesículas secundárias em ambos os lados do prosencéfalo. As vesículas secundárias são as *vesículas ópticas* e as *vesículas telencefálicas*. A estrutura central que permanece ímpar após a origem das vesículas secundárias é chamada de **diencefalo**, ou “entre os encéfalos” (Figura 7.12). Assim, o prosencéfalo, neste estágio, consiste em duas vesículas ópticas, duas vesículas telencefálicas e o diencefalo.

As vesículas ópticas crescem e invaginam-se para formar os pedículos ópticos e os cálices ópticos, os quais se tornarão os *nervos ópticos* e as duas *retinas* do adulto (Figura 7.13). O ponto importante a assinalar é que a retina, na zona posterior do olho, e os nervos ópticos, formados pelos axônios que conectam o olho ao diencefalo e ao mesencéfalo, são partes do encéfalo, e não do SNP.

Diferenciação do Telencefalo e do Diencefalo. As vesículas telencefálicas, juntas, formam o **telencefalo**, ou “extremo do encéfalo”, que consiste nos dois hemisférios cerebrais. O telencefalo continua a desenvolver-se, ocorrendo quatro eventos. (1) As vesículas telencefálicas crescem posteriormente, de modo a se posicionarem dorsal e lateralmente ao diencefalo (Figura 7.14a). (2) Outro par de vesículas surge da superfície ventral dos hemisférios cerebrais, dando origem aos **bulbos olfatórios** e às estruturas relacionadas que participam do olfato (Figura 7.14b). (3) As células da parede de todo o telencefalo dividem-se e diferenciam-se em várias estruturas. (4) A substância branca desenvolve-se, levando axônios dos e para os neurônios telencefálicos.

A Figura 7.15 mostra uma secção coronal através do prosencéfalo primitivo de mamífero, para ilustrar como as diferentes partes do telencefalo e do diencefalo se diferenciam e se ajustam. Observe que os dois hemisférios cerebrais se situam acima e de cada lado do diencefalo, e que as superfícies ventromediais dos hemisférios se fundiram com as superfícies laterais do diencefalo (Figura 7.15a).

Os espaços preenchidos de líquido internos aos hemisférios cerebrais são chamados de **ventrículos laterais**, e o espaço no centro do diencefalo é chamado



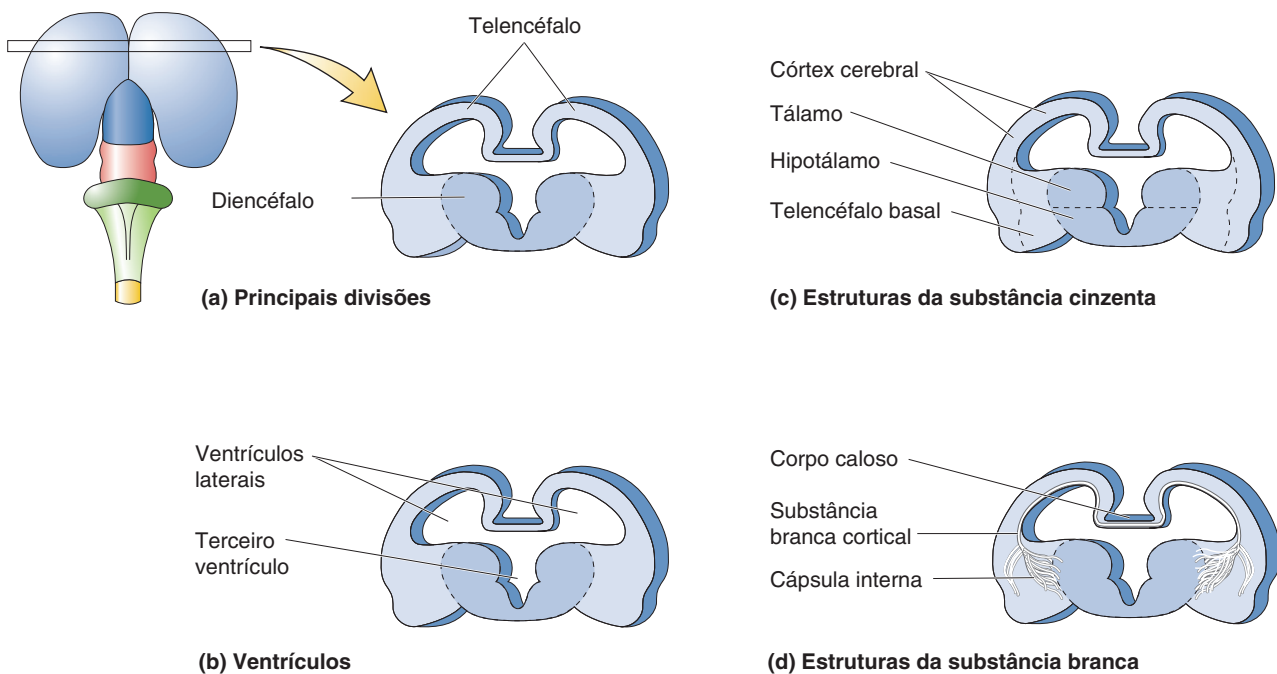
▲ FIGURA 7.14

Diferenciação do telencefalo. (a) À medida que o desenvolvimento prossegue, os hemisférios cerebrais dilatam-se e crescem, lateral e posteriormente, envolvendo o diencefalo. (b) Os bulbos olfatórios emergem da superfície ventral de cada vesícula telencefálica.

de **terceiro ventrículo** (Figura 7.15b). Os ventrículos laterais pareados são um ponto-chave de referência no encéfalo adulto: sempre que você observar os ventrículos pareados em uma secção do encéfalo, saberá que o tecido que os circunda está no telencéfalo. O aspecto de fenda alongada do terceiro ventrículo em secções coronais também é uma característica útil para identificar o diencefalo.

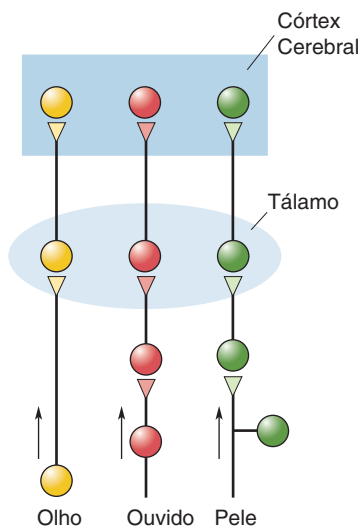
Observe, na Figura 7.15, que as paredes das vesículas telencefálicas aparecem dilatadas, devido à proliferação de neurônios. Esses neurônios formam dois tipos distintos de substância cinzenta no telencéfalo: o **córtex cerebral** e o **telencéfalo basal**. Da mesma forma, o diencefalo diferencia-se em duas estruturas: o **tálamo** e o **hipotálamo** (Figura 7.15c). O tálamo, localizado profundamente no prosencéfalo, recebe esse nome que em grego significa “câmara interior”.

Os neurônios do prosencéfalo em desenvolvimento estendem seus axônios para se comunicarem com outras partes do sistema nervoso. Estes feixes axonais se juntam para formar os três principais sistemas de substância branca: a substância branca cortical, o corpo caloso e a cápsula interna (Figura 7.15d). A **substância branca cortical** contém todos os axônios que se projetam de ou para os neurônios do córtex cerebral. O **corpo caloso** tem continuidade com a substância branca cortical e forma uma ponte axonal que conecta os neurônios corticais dos dois hemisférios cerebrais. A substância branca cortical também tem continuidade com a **cápsula interna**, que conecta o córtex com estruturas mais caudais no encéfalo, como o tronco encefálico e, sobretudo, o tálamo.



▲ FIGURA 7.15

Características estruturais do prosencéfalo. (a) Secção coronal do prosencéfalo primordial, mostrando as duas principais divisões: o telencéfalo e o diencefalo. (b) Ventrículos do prosencéfalo. (c) Substância cinzenta do prosencéfalo. (d) Estruturas da substância branca do prosencéfalo.



▲ FIGURA 7.16

Tálamo: o portal para o córtex cerebral. As vias sensoriais do olho, do ouvido e da pele estabelecem sinapses no tálamo antes de seguirem para o córtex cerebral. As setas indicam a direção do fluxo da informação.

Relações entre Estrutura e Função do Telencéfalo. O prosencéfalo é o local de percepções, da consciência, da cognição e da ação voluntária. Tudo isso depende de amplas interconexões com neurônios sensoriais e motores do tronco encefálico e da medula espinhal.

Indiscutivelmente, a estrutura mais importante do prosencéfalo é o córtex cerebral. Como veremos posteriormente neste capítulo, o córtex é a estrutura telencefálica que mais se expandiu no curso da evolução humana. Os neurônios corticais recebem informação sensorial de percepções do mundo exterior e comandam os movimentos voluntários.

Os neurônios do bulbo olfatório recebem informação de células que percebem substâncias químicas (odores) na cavidade nasal e enviam esta informação a uma parte do córtex cerebral para posterior análise. As informações que provêm dos olhos, dos ouvidos e da pele são também levadas ao córtex cerebral para serem analisadas. Contudo, todas as vias sensoriais que transmitem a visão, a audição e as sensações somáticas fazem sinapses com os neurônios do tálamo no caminho em direção ao córtex. Assim, o tálamo frequentemente é referido como o portal para o córtex cerebral (Figura 7.16).

Os neurônios talâmicos enviam axônios ao córtex através da cápsula interna. Como regra geral, os axônios de cada cápsula interna levam informação ao córtex do lado contralateral do corpo. Portanto, se um percebejo entra no pé *direito*, essa informação seria transmitida ao córtex *esquerdo* pelo tálamo *esquerdo* via axônios da cápsula interna *esquerda*. No entanto, como é que o pé direito sabe o que o pé esquerdo está fazendo? Uma importante via de comunicação entre os hemisférios se faz através dos axônios do corpo caloso.

Os neurônios corticais também enviam axônios ao tronco encefálico através da cápsula interna. Alguns axônios corticais percorrem todo o tronco encefálico até a medula espinhal, formando o tracto corticospinal. Essa é uma importante via do córtex que comanda o movimento voluntário. Outra via de comando ocorre por meio da comunicação de neurônios corticais com neurônios dos núcleos da base, um agrupamento de células do telencéfalo basal. O termo *basal* é utilizado para descrever estruturas profundas do encéfalo, e os núcleos da base situam-se profundamente no cérebro. Apesar de as funções dos núcleos da base não serem totalmente compreendidas, sabe-se que uma lesão nessas estruturas interfere na capacidade de iniciar o movimento voluntário. Outras estruturas que contribuem para outras funções encefálicas também se localizam no telencéfalo basal. Por exemplo, no Capítulo 18 discutiremos sobre uma estrutura chamada de *amígdala*, a qual está envolvida com o medo e a emoção.

Ainda que o hipotálamo esteja logo abaixo do tálamo, ele está mais intimamente relacionado em termos funcionais com certas estruturas telencefálicas, como a amígdala. O hipotálamo executa muitas funções primitivas e, portanto, não se modificou muito no curso da evolução dos mamíferos. “Primitivo” não significa que não tenha importância ou que não seja interessante. O hipotálamo controla o sistema nervoso visceral (visceral), que regula as funções corporais em resposta às necessidades do organismo. Por exemplo, quando você está exposto a uma situação ameaçadora, o hipotálamo orquestra a resposta visceral corporal de luta ou fuga. Nessa situação, o hipotálamo comanda o sistema visceral, levando (entre outras coisas) a um aumento da frequência cardíaca, aumento do fluxo sanguíneo para os músculos para a fuga, e até mesmo ao eriçamento dos seus pelos. De forma inversa, quando se está relaxado após uma refeição reforçada de domingo, o hipotálamo assegura que o encéfalo esteja bem nutrido por meio do controle do sistema visceral, que aumentará a peristalse (movimento do conteúdo ao longo do tracto gastrointestinal) e redirecionará o sangue para seu sistema digestório. O hipotálamo também assume um papel-chave na motivação dos animais para procurar comida, bebida e acasalamento.

AUTOAVALIAÇÃO

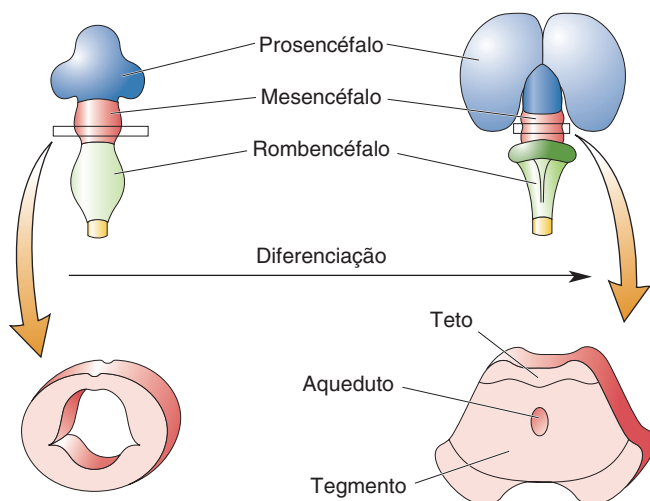
Na listagem abaixo estão os derivados do prosencéfalo que discutimos. Certifique-se de que compreendeu o significado de cada termo.

Vesícula primária	Vesícula secundária	Alguns derivados no adulto
Prosencéfalo	Vesícula óptica	Retina Nervo óptico
	Tálamo (diencéfalo)	Tálamo dorsal Hipotálamo Terceiro ventrículo
	Telencéfalo	Bulbo olfatório Córtex cerebral Telencéfalo basal Corpo caloso Substância branca cortical Cápsula interna

em resposta às suas necessidades. Além dessas conexões com o sistema visceral, o hipotálamo também controla as respostas corporais por intermédio de conexões com a glândula hipófise, que se situa ventralmente ao diencéfalo. Essa glândula se comunica com muitas partes do organismo por meio da liberação de hormônios na corrente sanguínea.

Diferenciação do Mesencéfalo

Ao contrário do prosencéfalo, o mesencéfalo diferencia-se relativamente pouco durante o desenvolvimento subsequente do encéfalo (Figura 7.17). A superfície dorsal da vesícula mesencefálica transforma-se em uma estrutura chamada de **teto** ou **tectum** (do latim para “teto”).



▲ FIGURA 7.17

Diferenciação do mesencéfalo. O mesencéfalo diferencia-se no teto e no tegmento. O espaço preenchido de LCS no centro do mesencéfalo é o aqueduto encefálico. (Os desenhos não estão em escala.)

O assoalho do mesencéfalo origina o **tegmento**. O espaço preenchido de LCS entre essas duas partes é comprimido em um canal estreito, chamado de **aqueduto encefálico**. O aqueduto conecta-se rostralmente com o terceiro ventrículo do diencéfalo. Como é pequeno e circular em secção transversal, o aqueduto encefálico é um bom ponto de referência para identificar o mesencéfalo.

Relações entre Estrutura e Função do Mesencéfalo. Ainda que esta estrutura seja aparentemente simples, as funções do mesencéfalo são bem diversas. Além de conduzir informação da medula espinhal ao prosencéfalo e deste à medula espinhal, o mesencéfalo possui neurônios que estão envolvidos com os sistemas sensoriais, no controle do movimento e em várias outras funções.

O mesencéfalo contém axônios que descendem do córtex cerebral ao tronco encefálico e à medula espinhal. Por exemplo, o tracto corticospinal projeta-se através do mesencéfalo à medula espinhal. Lesão a esse tracto no mesencéfalo de um lado produz uma perda do controle voluntário do movimento do lado oposto do corpo.

O teto diferencia-se em duas estruturas: o colículo superior e o colículo inferior. O *colículo superior* recebe aferência direta do olho, por isso também é chamado de *teto óptico*. Uma função do teto óptico é controlar os movimentos oculares, que são realizados por meio de conexões sinápticas com os neurônios motores que inervam a musculatura ocular. Alguns desses axônios que inervam a musculatura ocular se originam no mesencéfalo e se agrupam para formar os nervos cranianos III e IV.

O *colículo inferior* também recebe informação sensorial, porém do ouvido, e não do olho. O colículo inferior é um importante núcleo retransmissor da informação auditiva no percurso desta ao tálamo.

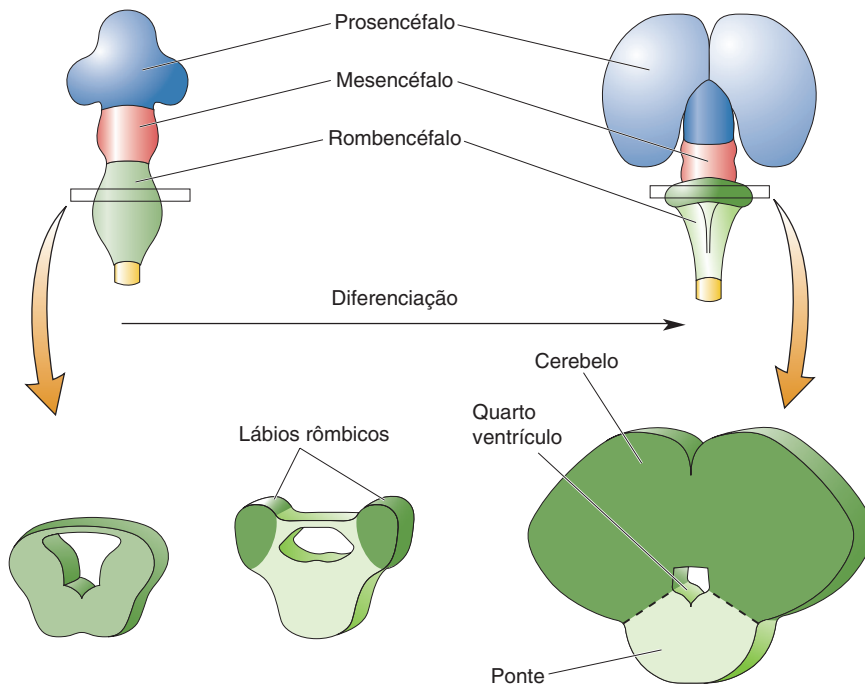
O tegmento é uma das porções mais “coloridas” do encéfalo, uma vez que contém a substância *nigra* e o núcleo rubro. Estes dois agrupamentos celulares estão envolvidos com o controle do movimento voluntário. Outros grupos dispersos no mesencéfalo têm axônios que se projetam amplamente por todo o SNC e regulam a consciência, o humor, o prazer e a dor.

Diferenciação do Rombencéfalo

O rombencéfalo diferencia-se em três importantes estruturas: o cerebelo, a **ponte** e o **bulbo raquidiano** (medula oblonga) também chamado simplesmente de **bulbo**. O cerebelo e a ponte originam-se da metade rostral do rombencéfalo (chamada de *metencéfalo*); o bulbo deriva da metade caudal (chamada de *mielencéfalo*). A luz do tubo neural preenchido de LCS originará o **quarto ventrículo**, que é contínuo com o aqueduto do mesencéfalo.

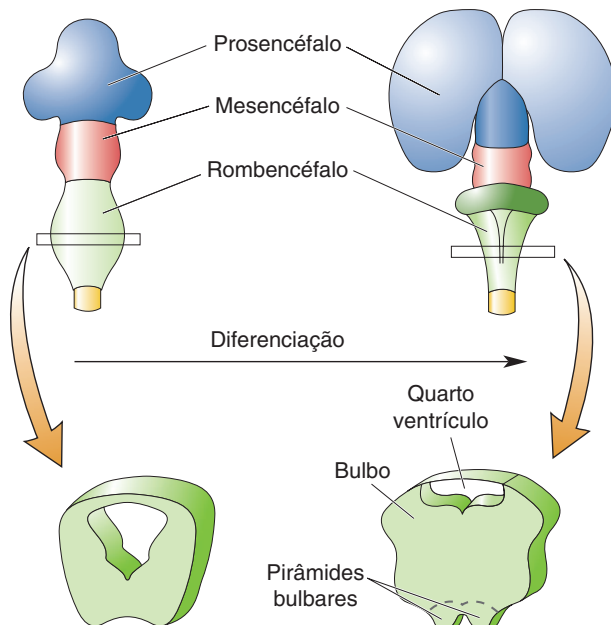
No estágio de três vesículas, o rombencéfalo rostral é um tubo simples em secção coronal. Nas semanas seguintes, o tecido ao longo da parede dorsolateral do tubo, chamado de *lábio rômico*, cresce dorsal e medianamente até se fundir com seu homólogo do outro lado. A aba resultante de tecido encefálico diferencia-se no cerebelo. A parede ventral do tubo dilata-se e diferencia-se para formar a ponte (Figura 7.18).

Modificações menos significativas ocorrem durante a diferenciação da porção caudal do rombencéfalo em bulbo. As paredes ventral e lateral dessa região se dilatam, deixando o teto coberto somente por uma fina camada de células endoteliais não neuronais (Figura 7.19). Ao longo da superfície ventral de cada lado do bulbo percorre um importante sistema de substância branca. Seccionados em sentido transversal, esses feixes de axônios mostram uma forma triangular, o que explica a sua denominação de *pirâmides bulbares*.



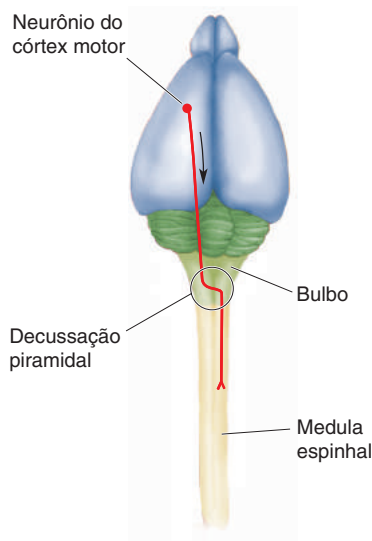
▲ FIGURA 7.18

Diferenciação do rombencéfalo rostral. O rombencéfalo rostral diferencia-se no cerebelo e na ponte. O cerebelo forma-se pelo crescimento e pela fusão dos lábios rômnicos. O espaço preenchido por LCS no centro do rombencéfalo é o quarto ventrículo. (Os desenhos não estão em escala.)



▲ FIGURA 7.19

Diferenciação do rombencéfalo caudal. O rombencéfalo caudal diferencia-se no bulbo. As pirâmides bulbares são feixes axonais que percorrem caudalmente em direção à medula espinhal. O espaço preenchido por LCS no centro do bulbo é o quarto ventrículo. (Os desenhos não estão em escala.)



▲ FIGURA 7.20

A decussação piramidal. O tracto corticospinal cruza de um lado para o outro no bulbo.

Relações entre Estrutura e Função do Rombencéfalo. Assim como o mesencéfalo, o rombencéfalo é uma importante via para a informação que passa do prosencéfalo à medula espinhal e desta ao prosencéfalo. Além disso, os neurônios do rombencéfalo contribuem no processamento da informação sensorial, no controle do movimento voluntário e na regulação do sistema nervoso visceral.

O cerebelo, o “pequeno cérebro”, é um centro importante do controle do movimento. Ele recebe maciças aferências da medula espinhal e da ponte. As aferências medulares trazem informações sobre a posição do corpo no espaço. As aferências pontinas retransmitem informação do córtex cerebral, especificando as metas dos movimentos intencionais. O cerebelo compara esses dois conjuntos de informações e calcula as sequências das contrações musculares que são necessárias para atingir as metas dos movimentos. Uma lesão no cerebelo resulta em movimentos descoordenados e imprecisos.

Do total de axônios descendentes que passam pelo mesencéfalo, mais de 90%, ou cerca de 20 milhões de axônios em seres humanos, fazem sinapses com os neurônios da ponte. Os neurônios pontinos enviam toda essa informação recebida ao cerebelo do lado oposto. Assim, a ponte atua como um grande painel de distribuição, conectando o córtex cerebral ao cerebelo (daí o nome *ponte* para essa estrutura do rombencéfalo). A ponte forma uma protuberância na superfície ventral do tronco encefálico para alojar toda essa circuitaria.

Os axônios que não terminam na ponte continuam caudalmente e integram as pirâmides bulbares. A maioria desses axônios se origina no córtex cerebral e faz parte do tracto corticospinal. Assim, o termo “tracto piramidal” é utilizado frequentemente como sinônimo de tracto corticospinal. Próximo ao nível onde o bulbo se une à medula espinhal, cada tracto piramidal cruza de um lado da linha média ao outro lado. O cruzamento dos axônios de um lado para o outro é denominado *decussação*, e esse cruzamento é chamado de *decussação piramidal*. O cruzamento axonal no bulbo explica por que o córtex de um lado controla os movimentos do lado oposto do corpo (Figura 7.20).

Além dos sistemas de substância branca que passam através do bulbo, este contém neurônios que executam muitas funções sensoriais e motoras diferentes. Por exemplo, os axônios dos nervos auditivos, que trazem informações auditivas dos ouvidos internos, fazem sinapses com os neurônios dos núcleos cocleares do bulbo. Os núcleos cocleares projetam seus axônios a uma série de estruturas, incluindo o teto do mesencéfalo (o colículo inferior, discutido previamente). Uma lesão nos núcleos cocleares provoca surdez.

AUTOAVALIAÇÃO

Listados abaixo estão os termos derivados do mesencéfalo e do rombencéfalo que discutimos anteriormente. Certifique-se de que compreendeu o significado de cada termo.

Vesícula Primária

Mesencéfalo

Rombencéfalo

Alguns derivados no adulto

Teto

Tegmento

Aqueduto encefálico

Cerebelo

Ponte

Quarto ventrículo

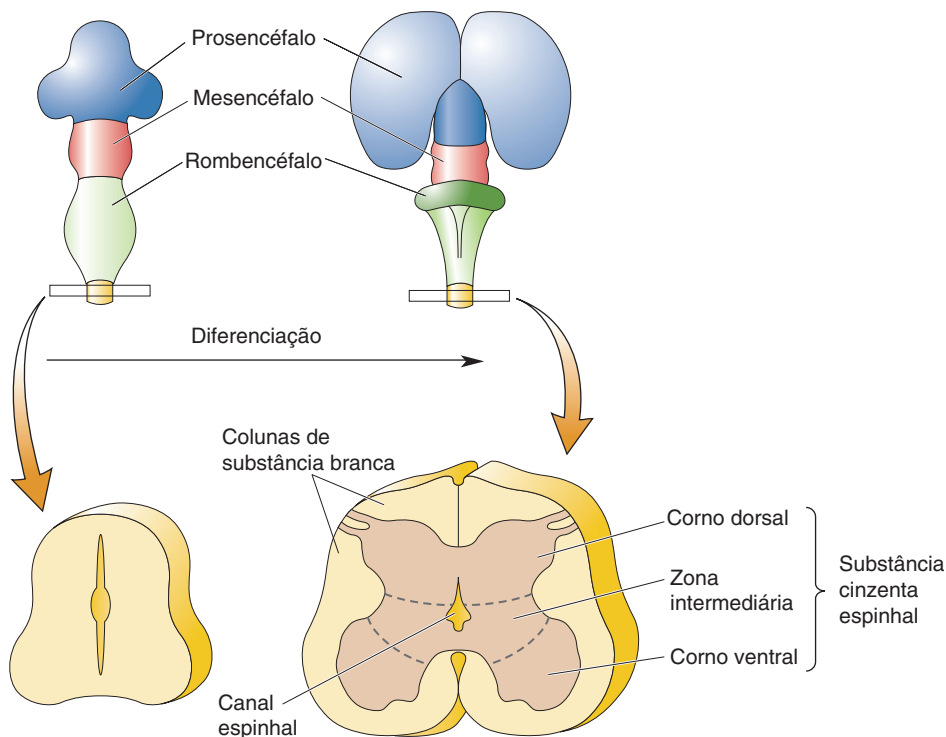
Bulbo

Outras funções sensoriais do bulbo incluem o tato e a gustação. O bulbo possui neurônios que retransmitem a informação somatossensorial da medula espinhal ao tálamo. A destruição desses neurônios leva à anestesia (perda da sensibilidade). Outros neurônios retransmitem a informação gustatória da língua ao tálamo. Entre os neurônios motores do bulbo estão as células que controlam a musculatura lingual através do nervo craniano XII. (Portanto, pense no bulbo na próxima vez em que você mostrar sua língua.)

Diferenciação da Medula Espinhal

Como mostrado na Figura 7.21, a transformação do tubo neural caudal em medula espinhal não é complicada, em comparação com a diferenciação do encéfalo. Com a expansão do tecido das paredes, a cavidade do tubo neural diminui e forma o **canal central medular** de diâmetro muito pequeno, preenchido de LCS.

Em secção transversal, a substância cinzenta da medula espinhal (onde se localizam os somas neuronais) apresenta a forma de uma borboleta. A porção superior das asas da borboleta é o **cornio dorsal**, e a porção inferior, o **cornio ventral**. A substância cinzenta entre os cornos dorsal e ventral é denominada *zona intermediária*. O restante é substância branca, que consiste em colunas de axônios que se projetam nos sentidos cefálico e caudal da medula espinhal. Assim, os feixes axonais que percorrem ao longo da superfície dorsal da medula são chamados de *colunas dorsais*, os feixes de axônios laterais à substância cinzenta espinhal de cada lado, de *colunas laterais*, e os feixes axonais ao longo da superfície ventral, de *colunas ventrais*.



▲ FIGURA 7.21

Diferenciação da medula espinhal. O centro em forma de borboleta da medula espinhal é de substância cinzenta, que se divide nos cornos dorsal e ventral e na zona intermediária. Envolvendo a substância cinzenta estão as colunas de substância branca, estendendo-se pela medula no sentido rostrocaudal. O espaço estreito preenchido por LCS é o canal central medular. (O desenho não está em escala.)

Relações entre Estrutura e Função da Medula Espinhal. Em geral, as células do corno dorsal recebem aferências sensoriais das fibras axonais da raiz dorsal, as células motoras do corno ventral projetam seus axônios pelas raízes ventrais para inervar os músculos, e as células da zona intermediária são interneurônios modulando as eferências motoras em resposta a aferências sensoriais e aos comandos descendentes do encéfalo.

A extensa coluna dorsal possui axônios que transmitem informação somatossensorial (tato) da medula espinhal ao encéfalo. É uma via expressa que leva rapidamente informação do lado ipsilateral do corpo até os núcleos no bulbo. Os neurônios pós-sinápticos bulbares originam axônios que decussam e ascendem ao tálamo do lado contralateral. Este cruzamento de axônios no bulbo é o motivo do tato no lado esquerdo do corpo ser sentido pelo lado direito do cérebro.

A coluna lateral possui axônios do tracto corticospinal descendente que também cruzam de um lado ao outro no bulbo. Esses axônios inervam os neurônios da zona intermediária e do corno ventral e transmitem as sinalizações que controlam o movimento voluntário.

Existe pelo menos meia dúzia de tractos que constituem as colunas de cada lado da medula espinhal. A maioria destes é unidirecional, transmitindo informação para o encéfalo ou do encéfalo à medula. Assim, a medula espinhal é a principal via de informação da pele, das articulações e dos músculos ao encéfalo, e vice-versa. No entanto, a medula espinhal é muito mais do que isso. Os neurônios da substância cinzenta espinhal iniciam a análise da informação sensorial, assumindo um papel crítico na coordenação dos movimentos e na organização dos circuitos reflexos simples, como a retirada do pé de cima de uma tachinha.

Juntando Todas as Peças

Discutimos o desenvolvimento das diferentes partes do SNC: telencéfalo, dien-céfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e medula espinhal. Agora, juntaremos todas as peças para organizar um sistema nervoso central completo.

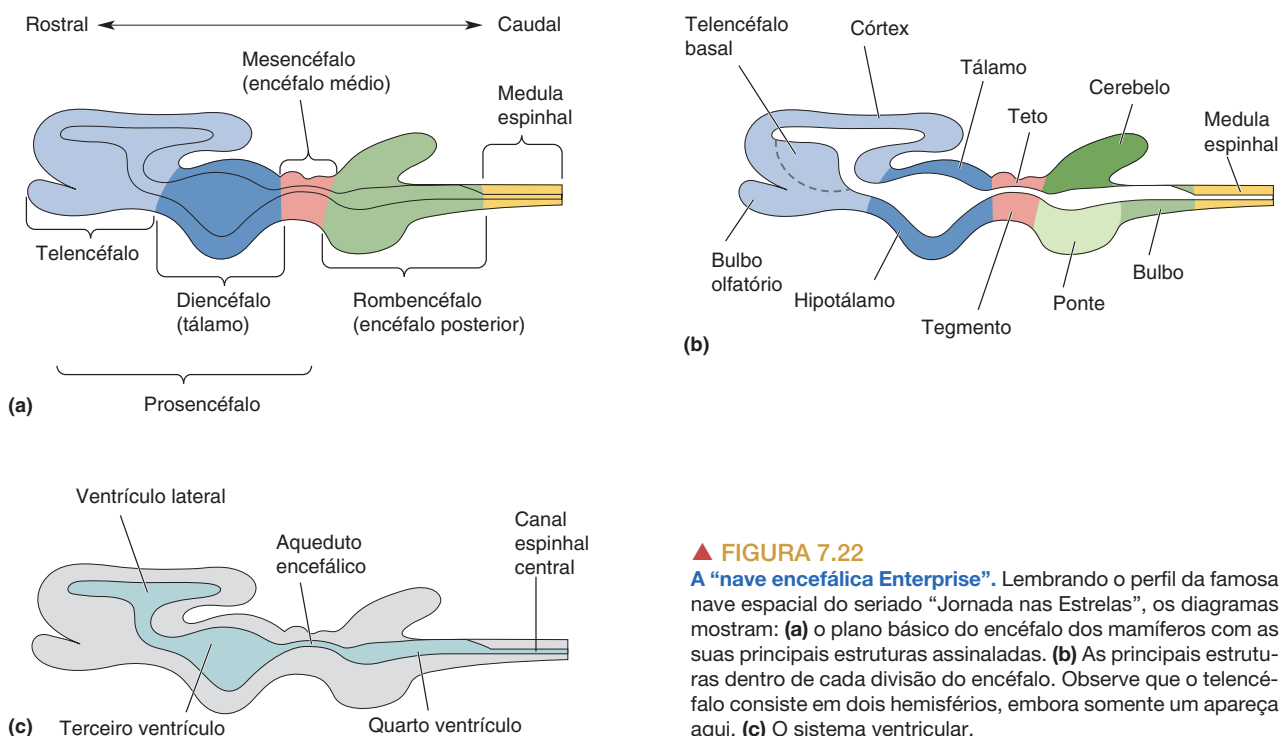


FIGURA 7.22

A “nave encefálica Enterprise”. Lembrando o perfil da famosa nave espacial do seriado “Jornada nas Estrelas”, os diagramas mostram: **(a)** o plano básico do encéfalo dos mamíferos com as suas principais estruturas assinaladas. **(b)** As principais estruturas dentro de cada divisão do encéfalo. Observe que o telencéfalo consiste em dois hemisférios, embora somente um apareça aqui. **(c)** O sistema ventricular.

TABELA 7.3 Sistema ventricular encefálico

Componentes	Estruturas encefálicas relacionadas
Ventrículos laterais	Córtex cerebral Telencéfalo basal
Terceiro ventrículo	Tálamo Hipotálamo
Aqueduto encefálico	Teto Tegmento mesencefálico
Quarto ventrículo	Cerebelo Ponte Bulbo

A Figura 7.22 é uma ilustração bem esquemática que expõe o plano de organização básica do SNC comum a todos mamíferos, incluindo os seres humanos. Os hemisférios pareados do telencéfalo circundam os ventrículos laterais. Dorsal aos ventrículos laterais, na superfície do cérebro, encontra-se o córtex. O telencéfalo basal localiza-se ventrolateralmente aos ventrículos laterais. Os ventrículos laterais são contínuos com o terceiro ventrículo do diencefalo. O tálamo e o hipotálamo circundam o terceiro ventrículo. O terceiro ventrículo tem continuidade com o aqueduto encefálico. Dorsal ao aqueduto situa-se o teto. Ventral ao aqueduto está o tegmento mesencefálico. O aqueduto conecta-se com o quarto ventrículo, que está no centro do rombencéfalo. Dorsal ao quarto ventrículo está o cerebelo. Ventral ao quarto ventrículo localizam-se a ponte e o bulbo.

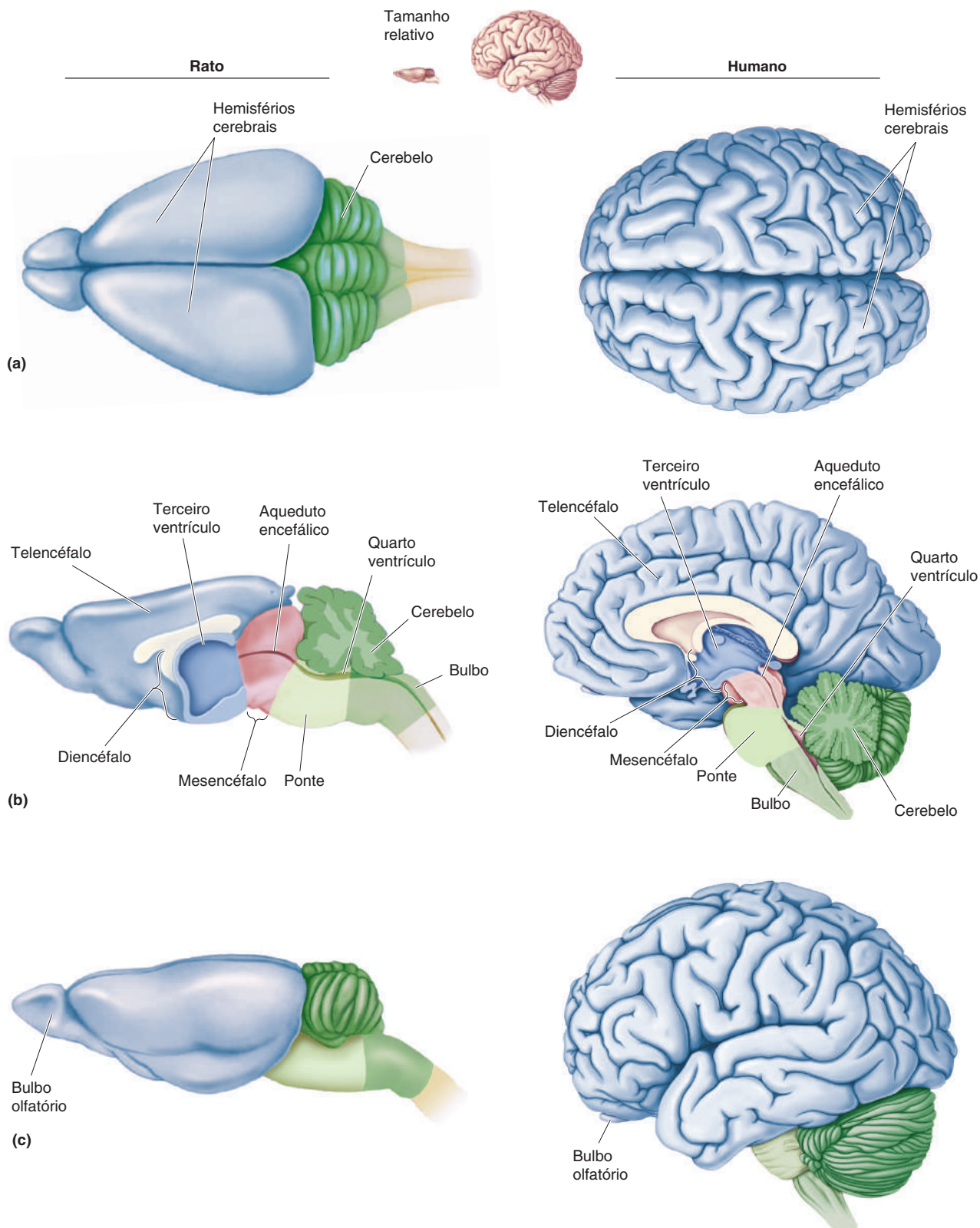
Você poderá ver, agora, que se localizar no encéfalo fica fácil se puder identificar qual parte do sistema ventricular está junto àquela região encefálica (Tabela 7.3). Até mesmo no complicado encéfalo humano, o sistema ventricular é a chave para entender a estrutura encefálica.

Características Especiais do SNC Humano

Exploramos, até agora, o plano básico do SNC que se aplica a todos os mamíferos. A Figura 7.23 compara o encéfalo do rato com o dos seres humanos. Você pode ver de imediato que existem muitas similaridades, mas também algumas diferenças óbvias.

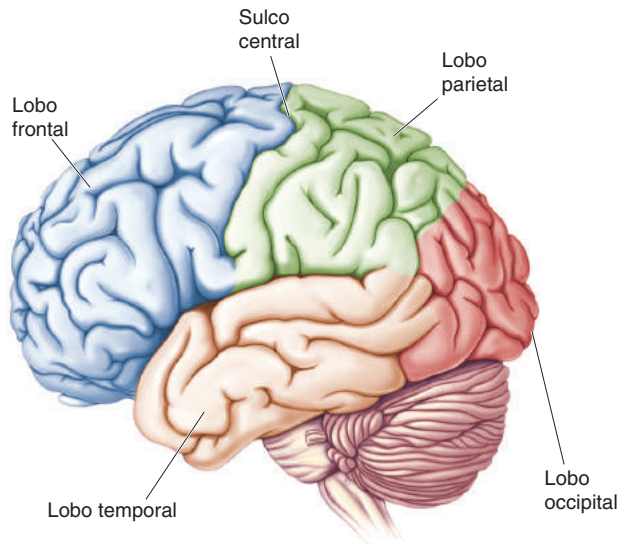
Inicialmente, revisaremos as similaridades. A visão dorsal de ambos os encéfalos mostra os hemisférios pareados do telencéfalo (Figura 7.23a). Uma visão mediana dos dois encéfalos mostra que o telencéfalo se estende rostralmente ao diencefalo (Figura 7.23b). O diencefalo está em torno do terceiro ventrículo, o mesencéfalo circunda o aqueduto encefálico, e o cerebelo, a ponte e o bulbo circundam o quarto ventrículo. Observe como a ponte aparece como uma protuberância sob o cerebelo e quão estruturalmente elaborado ele é.

Agora, consideraremos algumas diferenças estruturais entre os encéfalos do rato e do ser humano. A Figura 7.23a revela uma diferença importante: as numerosas circunvoluções da superfície do cérebro humano. As fendas na superfície do cérebro são chamadas de **sulcos**, e as saliências, de **giros**. Lembre-se que a fina camada de células sob a superfície do cérebro é o córtex cerebral. Os sulcos e os giros são o resultado da grande expansão da área da superfície do córtex cerebral durante o desenvolvimento fetal humano. O córtex cerebral humano mede cerca de 1.100 cm² no adulto, e precisa dobrar-se e enrugar-se para caber dentro dos limites do crânio. O aumento na área da superfície cortical é uma das “distorções” do encéfalo humano. Evidências clínicas e experimentais indicam que o córtex é o local da capacidade ímpar de raciocínio e de



▲ FIGURA 7.23

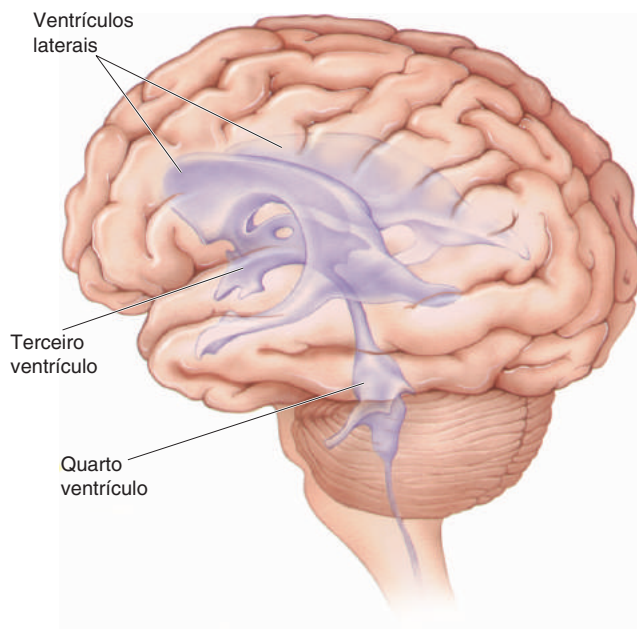
Comparação entre o encéfalo do rato e o do ser humano. (a) Visão dorsal. (b) Visão sagital média. (c) Visão lateral. (Os encéfalos não foram desenhados na mesma escala.)



◀ FIGURA 7.24
Os lobos do cérebro humano.

cognição do ser humano. Sem o córtex cerebral, uma pessoa seria cega, surda, muda e incapaz de iniciar movimento voluntário. Analisaremos, agora, com mais atenção a estrutura do córtex cerebral.

A visão lateral do encéfalo do rato e a do encéfalo humano na Figura 7.23c mostra outras diferenças do prosencéfalo. Uma delas é o pequeno tamanho do bulbo olfatório humano em relação ao de rato. Por outro lado, observa-se novamente o crescimento dos hemisférios cerebrais humanos. Observa-se também como os hemisférios cerebrais se expandiram posterior, ventrolateral e anteriormente, assemelhando-se a um formato arqueado, como o corno de carneiro. A ponta do “corno” situa-se logo abaixo do osso temporal (têmpora) do crânio, assim essa porção do cérebro é denominada **lobo temporal** (Figura 7.24). Três outros lobos, nomeados de acordo com os ossos do crânio, descrevem as partes do cérebro humano. A porção anterior do cérebro que se encontra sob o osso frontal, da frente, é chamada de **lobo frontal**. O profundo **sulco central** marca a borda posterior do lobo frontal, e caudal a este sulco localiza-se o **lobo parietal**,



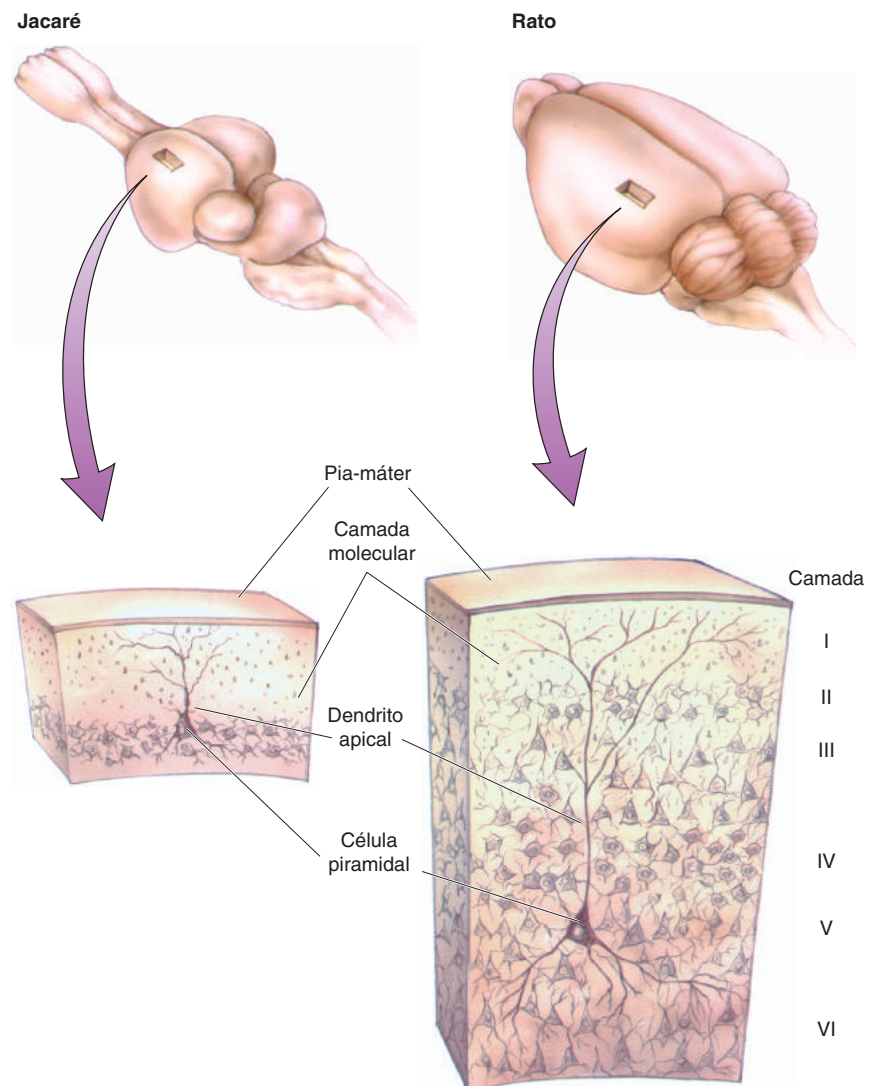
◀ FIGURA 7.25
O sistema ventricular humano. Embora os ventrículos fiquem distorcidos pelo crescimento do encéfalo, as relações básicas dos ventrículos com o encéfalo circundante são as mesmas que aquelas mostradas na Figura 7.22c.

sob o osso parietal. Caudal ao parietal, na parte posterior do cérebro sob o osso occipital, encontra-se o **lobo occipital**.

É importante ter a compreensão de que, apesar da grande expansão do cérebro, o encéfalo humano ainda segue o plano básico do encéfalo dos mamíferos estabelecido durante o desenvolvimento embrionário. Novamente, os ventrículos são a chave. Ainda que o sistema ventricular esteja distorcido, principalmente pelo crescimento dos lobos temporais, as relações existentes entre o encéfalo e os ventrículos ainda persistem (Figura 7.25).

UM GUIA PARA O CÓRTEX CEREBRAL

Em consideração à sua proeminência no encéfalo humano, o córtex cerebral merece mais atenção. Como veremos repetidamente nos capítulos seguintes, todos os sistemas do encéfalo responsáveis pelo processamento das sensações,



▲ FIGURA 7.26

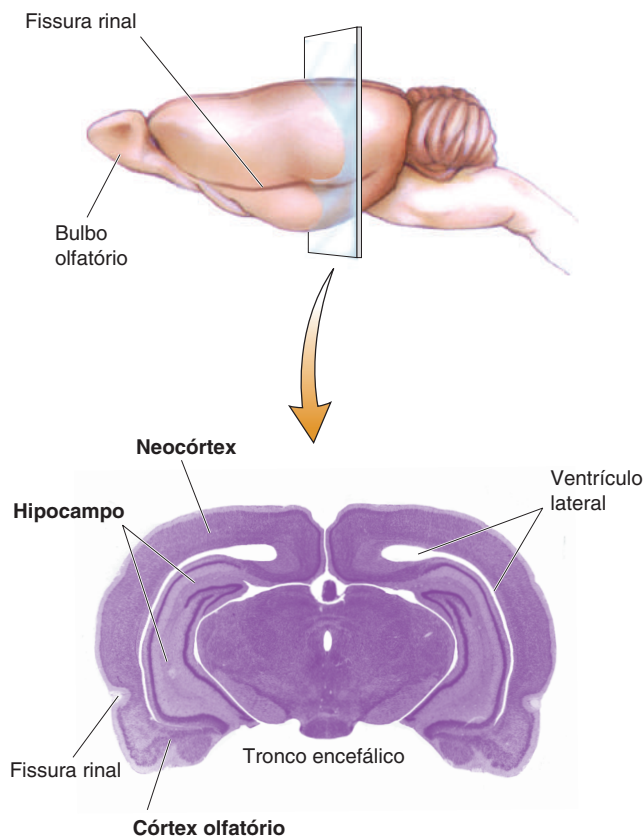
Características gerais do córtex cerebral. À esquerda está a estrutura do córtex de um jacaré; à direita, a estrutura do córtex do rato. Em ambas as espécies, o córtex situa-se sob a pia-máter do hemisfério cerebral, contém uma camada molecular e possui células piramidais dispostas em camadas.

das percepções, pela geração do movimento voluntário, pelo aprendizado, pela linguagem e pela cognição convergem para este notável órgão.

Tipos de Córtex Cerebral

O córtex cerebral no encéfalo de todos os animais vertebrados possui vários aspectos em comum, como observado na Figura 7.26. Primeiro, os corpos celulares dos neurônios corticais estão sempre arranjados em camadas ou em lâminas, dispostos geralmente paralelos à superfície do encéfalo. Segundo, as camadas mais externas do córtex (a camada celular mais superficial) separam-se da pia-máter por uma zona sem corpos celulares neuronais, chamada de camada molecular, ou simplesmente *camada I*. Terceiro, pelo menos uma camada celular contém células piramidais que emitem dendritos longos, denominados *dendritos apicais*, que se estendem até a camada I, de onde emitem múltiplos ramos. Assim, pode-se dizer que o córtex cerebral tem uma citoarquitetura característica que o diferencia, por exemplo, dos núcleos da base do telencéfalo ou do tálamo.

A Figura 7.27 mostra uma secção coronal do telencéfalo caudal de rato adulto corado com o procedimento de Nissl. Você não precisa ser Cajal para observar que os diferentes tipos de córtex podem ser discernidos por sua citoarquitetura. Medial ao ventrículo lateral está uma região do córtex que está



▲ FIGURA 7.27

Três tipos de córtex em mamíferos. Nesta secção do encéfalo de rato, os ventrículos laterais situam-se entre o neocórtex e o hipocampo de cada lado. Os ventrículos não estão muito evidentes, pois são muito compridos e finos nesta região. Abaixo do telencéfalo localiza-se o tronco encefálico. Qual é esta região do tronco encefálico, com base na aparência do espaço preenchido por LCS na sua porção central?

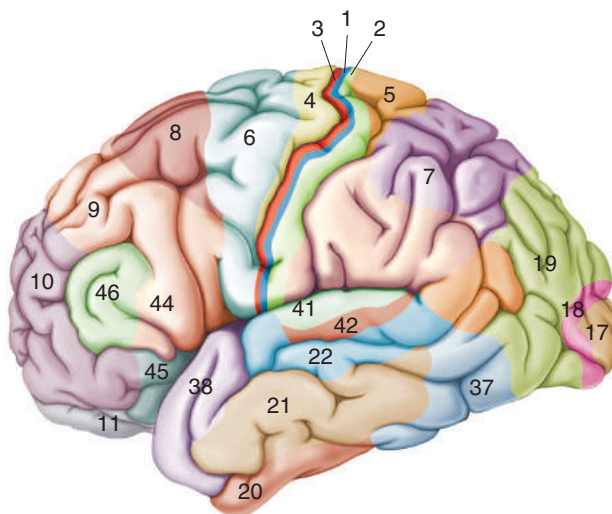
dobrada sobre si mesma de uma forma peculiar. Esta estrutura é chamada de **hipocampo** (o termo vem do grego para “cavalo marinho”), o qual, apesar do formato dobrado, possui somente três camadas celulares. Conectado ventral e lateralmente ao hipocampo, existe outro tipo de córtex que apresenta duas ou três camadas celulares, chamado de **córtex olfatório**, por estar em continuidade com o bulbo olfatório, localizado anteriormente. O córtex olfatório separa-se por um sulco, chamado de *fissura rinal*, de outro tipo de córtex mais complexo que possui muitas camadas celulares, o **neocórtex**. Diferentemente do hipocampo e do córtex olfatório, *o neocórtex é encontrado somente nos mamíferos*.

Portanto, quando dissemos previamente que o córtex cerebral expandiu no curso da evolução humana, estávamos realmente nos referindo à expansão do neocórtex. De maneira similar, quando dissemos que o tálamo é um portal para o córtex, estávamos querendo dizer que ele é o portal para o neocórtex. A maioria dos neurocientistas é tão chauvinista neocortical (nos incluindo) que o termo *córtex*, se não estiver especificado, geralmente é usado em referência ao neocórtex cerebral.

No Capítulo 8, discutiremos o córtex olfatório no contexto do sentido do olfato. Uma maior abordagem do hipocampo será deixada para mais adiante no livro, quando se estudará seu papel no sistema límbico (Capítulo 18) e na memória e no aprendizado (Capítulos 24 e 25). O neocórtex aparecerá de maneira importante em nossas discussões sobre visão, audição, sensação somática e no controle do movimento voluntário da Parte II. Assim, examinemos em mais detalhes sua estrutura.

Áreas do Neocórtex

Assim como a citoarquitetura pode ser empregada para diferenciar o córtex cerebral do telencéfalo basal e o neocórtex do córtex olfatório, ela também pode ser utilizada para mapear o neocórtex em diferentes áreas. Isso foi exatamente o que fez o famoso neuroanatomista alemão Korbinian Brodmann, no início do século XX. Ele construiu um **mapa citoarquitetônico** do neocórtex (Figura 7.28). Neste mapa, cada área do córtex contendo uma mesma citoarquitetura específica recebe um número. Assim, temos a “área 17” no extremo posterior do lobo occipital, a “área 4” anterior ao sulco central no lobo frontal, e assim por diante.



▲ FIGURA 7.28
Mapa citoarquitetônico de Brodmann do córtex cerebral humano.

O que Brodmann supunha, porém não pôde demonstrar, era que áreas corticais distintas executam funções diferentes. Atualmente, temos evidências de que isso é verdade. Por exemplo, pode-se dizer que a área 17 é o córtex visual, pois ela recebe sinalizações do núcleo do tálamo, que está conectado à retina. De fato, sem a área 17, o ser humano fica cego. De mesma forma, pode-se dizer que a área 4 é o córtex motor, uma vez que os neurônios dessa área projetam seus axônios diretamente aos neurônios motores do corno ventral da medula espinhal, os quais comandam os músculos a se contraírem. Observe que as diferentes funções dessas duas áreas estão especificadas por suas conexões distintas.

Evolução Neocortical e Relações entre Estrutura e Função. Um problema que tem fascinado os neurocientistas desde a época de Brodmann é como o neocórtex sofreu mudanças no curso da evolução dos mamíferos. Pelo fato de o encéfalo ser um tecido mole, não existem registros fósseis do córtex dos nossos ancestrais mamíferos. Apesar disso, considerável informação pode ser obtida ao comparar o córtex das diferentes espécies vivas (ver Figura 7.1). A área de superfície do córtex varia muito entre as espécies; por exemplo, a comparação entre o córtex de camundongo, de macaco e de ser humano mostra relações de tamanho na ordem de 1:100:1.000. Por outro lado, existe pouca diferença na espessura do neocórtex entre os diferentes mamíferos, variando não mais do que em um fator de dois. Assim, podemos concluir que a quantidade de córtex foi mudando ao longo da evolução, mas não a sua estrutura básica.

O famoso neuroanatomista espanhol Santiago Ramon y Cajal, apresentado no Capítulo 2, escreveu, em 1899, que “apesar de existirem notáveis diferenças na organização de certas áreas corticais, essas diferenças não tornam impossível reduzir a estrutura cortical a um plano geral”. Um desafio que tem preocupado muitos neurocientistas desde então tem sido desvendar qual é exatamente este plano. Como discutiremos nos próximos capítulos, o pensamento atual é de que a menor unidade funcional do neocórtex é um cilindro de neurônios medindo 2 mm de altura, a distância da substância branca à superfície cortical, e de 0,5 mm de diâmetro. Este cilindro, geralmente descrito como coluna neocortical, contém em torno de 10 mil neurônios e 100 milhões de sinapses (aproximadamente 10.000 sinapses por neurônio). Queremos compreender o diagrama do circuito ou como esses neurônios estão conectados entre si: o **conectoma** do neocórtex. Essa é uma tarefa muito complexa, visto que as sinapses somente podem ser identificadas com precisão apenas por meio de microscopia eletrônica, que requer secções de tecido ultrafinas (~ 50 nm). Para se ter uma ideia da magnitude do desafio, consideraremos um projeto desenvolvido pelo sul-africano e laureado com um Nobel, Sidney Brenner e colaboradores, do Instituto Nacional de Pesquisa Médica (National Institute of Medical Research), em Mill Hill, no norte de Londres, Inglaterra. Brenner estava convencido de que para compreender a base neural do comportamento era necessário um diagrama de circuito e, para conseguir isso, ele escolheu um organismo simples, um nematódeo de 1 mm de comprimento, *Caenorhabditis elegans* (abreviado para *C. elegans*), cujo sistema nervoso é reconhecidamente muito diferente do neocórtex, mas possivelmente acessível para entender, pois o verme possui apenas 302 neurônios e cerca de 7 mil sinapses. Apesar dessa relativa simplicidade, o projeto chamado “a mente do verme” (em inglês, *the mind of the worm*) levou 12 anos para ser concluído. Desde a publicação de seu trabalho, em 1986, muitos dos obstáculos para a reconstrução de um diagrama de conexões sinápticas começaram a ser vencidos devido a avanços em tecnologia, como a secção automatizada de tecido neural para microscopia eletrônica e a reconstrução computadorizada de um volume de tecido a partir de secções ultrafinas (Quadro 7.5). Embora não tenhamos ainda chegado lá, esses avanços têm semeado o otimismo de que o sonho de Cajal se realize em breve, e não apenas para o córtex, mas para todo o encéfalo.



QUADRO 7.5

A ROTA DA DESCOBERTA



Conectando com o Conectoma

por Sebastian Seung

A trajetória da minha carreira está repleta de zigue-zagues. Quando eu estava prestes a concluir meu doutorado em física teórica, meu orientador me enviou aos Laboratórios Bell, em Nova Jersey, para uma atividade no verão. Sendo o famoso braço de pesquisa e desenvolvimento da companhia de telecomunicações AT&T, os Laboratórios Bell produziram descobertas vencedoras de Prêmio Nobel e invenções revolucionárias, como o transistor. Eu achava que, durante esse verão, eu trabalharia com teorização da supercondutividade. Em vez disso, eu conheci Haim Sompolinsky, que recém tinha chegado de Israel após um ano sabático. Previamente, Haim tinha desenvolvido modelos matemáticos de interação de partículas em um campo magnético e estava agora mudando de maneira entusiástica para trabalhar com interação de neurônios. Eu acabei fisgado pela teoria das redes neurais, então acompanhei Haim a Jerusalém para realizar um pós-doutorado. Nós aplicamos ideias de física estatística para compreender quando as redes neurais artificiais, isto é, redes de unidades computacionais inspiradas em neurônios, aprendem não gradualmente, mas repentinamente, como em um momento “aha!”. Quando eu não estava envolvido com longos cálculos matemáticos, também aprendi a falar hebraico e a fazer *homus*.

Depois de dois anos em Jerusalém, eu retornei aos Laboratórios Bell. No quadro organizacional, todos os departamentos da companhia tinham um número de cinco dígitos. Eu pertencia ao de Física Teórica, Departamento 11111. Isso significava que nós éramos os mais espertos dos espertos, certo? Mas os Lab. Bell estavam sendo pressionados para serem úteis – não para produzirem prêmios Nobel, mas para gerar mais receita para a AT&T – e alguém brincou, “Quanto mais algarismos 1 houver no número do seu departamento, mais inútil você é”.

No entanto, os Lab. Bell eram como a Disneylândia para a minha mente, repleta de pesquisadores trabalhando em uma variedade estonteante de assuntos interessantes. Muitos deixavam a porta de suas salas abertas, assim você poderia

aparecer e fazer perguntas a qualquer hora. Os físicos experimentais do Departamento de Computação Biológica foram pioneiros no uso de IRM funcional e em microscopia avançada para analisar a atividade neural. No outro extremo do prédio estavam os cientistas computacionais trabalhando no campo do aprendizado de máquinas – um processo pelo qual um computador pode “aprender” a partir da experiência, em vez de ser explicitamente programado.

Logo, eu estava inventando algoritmos que tornavam as redes neurais artificiais capazes de aprender e desenvolver uma teoria matemática de um circuito neural do rombencéfalo, chamado de *integrador oculomotor*. Eu continuei nesse trabalho após me mudar para o Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) como um professor assistente. Em 2004, fui promovido ao cargo de professor titular. Eu deveria me sentir feliz, mas, ao contrário, sentia-me deprimido. Minha teoria do integrador oculomotor era interessante e até mesmo plausível, a julgar pelos testes experimentais feitos pelo meu colaborador, David Tank, de Princeton. Todavia, outros continuavam propondo teorias alternativas e não havia sinais de que as ideias nesse campo convergiam a um consenso. Minha teoria supunha que existissem conexões recorrentes entre os neurônios integradores. Mesmo depois de uma década de estudos, eu nem mesmo sabia com certeza ao menos se os neurônios integradores estavam conectados entre si.

Quando me queixei a David, ele sugeriu que eu mudasse o foco de pesquisa. Nos anos 1990, nós dois tínhamos trabalhado nos Lab. Bell com Winfried Denk, que tinha se mudado para o Instituto de Pesquisa Biomédica Max Planck, em Heidelberg. Lá, Winfried tinha construído um engenhoso mecanismo automatizado que poderia capturar a imagem de uma face de um bloco de tecido encefálico e, então, retirava uma fatia ultrafina para expor uma nova face. Mediante repetidas secções, cada vez aprofundando-se mais no bloco, o dispositivo poderia adquirir uma imagem tridimensional (3D) do tecido encefálico. Como o dispositivo do Winfried utilizava um microscópio eletrônico, a imagem tinha suficiente resolu-

Brodmann propôs que o neocórtex se expandiu pela inserção de novas áreas. Estudos comparativos detalhados da estrutura e da função cortical de espécies atuais com histórias evolutivas diversas sugerem que o neocórtex primordial do ancestral comum aos mamíferos consistia principalmente em três tipos de córtex. O primeiro tipo consistiria em *áreas sensoriais primárias*, as quais são as primeiras áreas corticais a receberem sinalizações das vias sensoriais ascendentes. Por exemplo, a área 17 é designada como córtex visual primário, ou V1, porque recebe aferências dos olhos por uma via direta: da retina ao tálamo e deste ao córtex. O segundo tipo de neocórtex consiste em *áreas sensoriais secundárias*, assim denominadas por suas interconexões muito numerosas com as áreas sensoriais primárias. O terceiro tipo consiste em *áreas motoras*, as quais estão intimamente envolvidas com o controle do movimento voluntário.

ção para revelar todas as sinapses, como também todos os neurônios no tecido. (Lembre-se que Cajal podia visualizar apenas um pequeno número de neurônios com seu microscópio óptico e o método de Golgi, que não revelam sinapses.) Em princípio, a partir dessa imagem seria possível reconstruir o diagrama do circuito de uma pequena porção de tecido encefálico, traçando as projeções dos ramos neuronais, os “fios condutores” do encéfalo e localizar as sinapses.

O problema era a enorme quantidade de dados das imagens que precisavam ser analisadas. O mecanismo de Winfried tinha o potencial de gerar um *petabyte* de dados de um milímetro cúbico de tecido, o equivalente a um bilhão de imagens em seu álbum de fotos digitais. A reconstrução manual do diagrama de circuito seria proibitiva em termos de consumo de tempo. Eu decidi trabalhar na questão de acelerar a análise da imagem pela automação computacional. Em 2006, meu laboratório começou a colaborar com o laboratório de Winfried para aplicar os métodos de aprendizado de máquina às suas imagens. Esse método computacional melhorou significativamente a velocidade de processamento e a acurácia da reconstrução 3D dos neurônios. Esse método, entretanto, ainda cometia erros, de modo que não seria capaz de substituir a inteligência humana. Em 2008, nós começamos

a criação de um *software* que habilitaria os seres humanos a trabalharem com as máquinas para reconstruir os circuitos neurais. Isso acabou se transformando no projeto “ciência cidadã”, chamado *EyeWire*, o qual já registrou mais de 150 mil usuários de 100 países desde seu lançamento, em 2012 (<http://blog.eyewire.org/about>). “EyeWires” analisa as imagens por meio de um jogo que lembra um livro de colorir em 3D. Ao colorir, eles reconstróem as projeções dos neurônios, os tais “fios condutores” do encéfalo (Figura A).

Em 2014, a *Nature* publicou a primeira descoberta obtida pelo EyeWire: um novo diagrama de conexões de neuritos para um circuito neural da retina. A descoberta sugere uma nova solução para um problema que tem frustrado os neurocientistas há 50 anos: como a retina detecta estímulos visuais em movimento? Os pesquisadores estão conduzindo experimentos para testar nossa nova teoria, e somente o tempo dirá se ela está correta. Contudo, já ficou claro que nossas tecnologias computacionais para reconstrução de conectividades estão acelerando o progresso para a compreensão de como os circuitos neurais funcionam. Atualmente, estou no Instituto de Neurociência de Princeton, onde continuo a trabalhar no meu sonho de reconstruir um conectoma, um diagrama de conexões de todo o encéfalo.

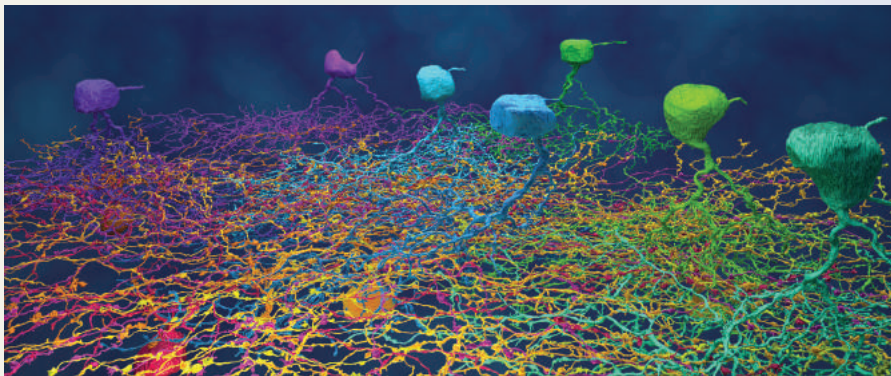
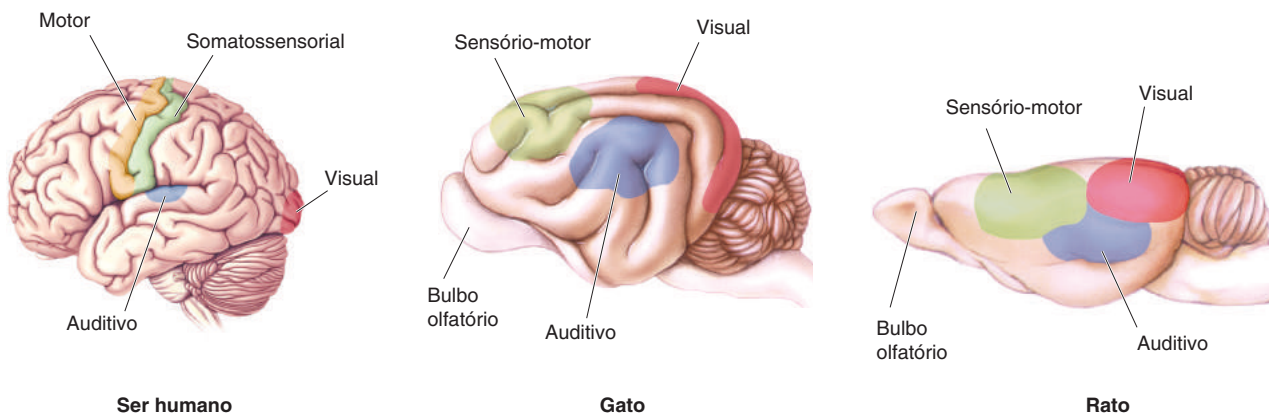


Figura A

Sete neurônios de um pequeno volume de retina com seus dendritos reconstruídos por imagens de microscópio eletrônico. Os neuritos de cada neurônio estão com cores diferenciadas. (Fonte: cortesia do Dr. Sebastian Seung, Universidade de Princeton, e de Kris Krug, da Pop Tech.)

Essas áreas corticais recebem aferências de núcleos talâmicos, que retransmitem informação do telencéfalo basal e do cerebelo e enviam eferências aos neurônios motores do tronco encefálico e da medula espinhal. Por exemplo, como a área cortical 4 envia aferências diretamente aos neurônios motores do corno ventral da medula espinhal, esta área é designada como córtex motor primário ou M1. Acredita-se que o ancestral comum dos mamíferos tivesse cerca de 20 áreas diferentes que poderiam ser ordenadas nessas três categorias.

A Figura 7.29 mostra imagens do cérebro de um rato, de um gato e de um ser humano, com as áreas sensoriais primárias e motoras primárias identificadas. Fica evidente observar que, quando se fala em expansão do córtex na evolução dos mamíferos, o que se expandiu é a região que se localiza entre essas áreas. Muitas das áreas corticais que estão entre os córtices primários refletem a



▲ FIGURA 7.29

Visão lateral do córtex cerebral em três espécies. Observe que a expansão do córtex humano não é estritamente sensorial primária ou motora primária.

expansão do número de áreas sensoriais secundárias destinadas à análise superior da informação sensorial. Por exemplo, nos primatas que dependem amplamente da visão, como os seres humanos, o número de áreas visuais secundárias tem sido estimado entre 20 e 40 áreas. Entretanto, mesmo atribuindo a grandes regiões do córtex funções sensoriais e motoras primárias e sensoriais secundárias, ainda existe uma quantidade considerável de áreas no cérebro humano, principalmente nos lobos frontal e temporal. Estas são as *áreas de associação* do córtex. O córtex associativo é uma aquisição evolutiva mais recente, uma característica marcante nos cérebros de primatas. O surgimento da “mente” – nossa habilidade ímpar para interpretar os comportamentos (o nosso próprio e o dos outros) em termos de estados mentais inobserváveis, como desejos, intenções e crenças – está extremamente correlacionado com a expansão do córtex frontal. De fato, como veremos no Capítulo 18, lesões do córtex frontal podem alterar profundamente a personalidade de um indivíduo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora tenhamos abordado numerosos tópicos novos neste capítulo, somente arranhamos a superfície da neuroanatomia. Claramente, o encéfalo merece seu *status* de o pedaço de matéria mais complexa do universo. O que foi apresentado aqui aborda apenas os conceitos básicos da anatomia do sistema nervoso e um pouco sobre os seus componentes.

A compreensão da neuroanatomia é necessária para a compreensão de como o encéfalo trabalha. Essa afirmação é verdadeira tanto para um estudante de graduação que estuda pela primeira vez as neurociências, como para um neurologista ou um neurocirurgião. De fato, a neuroanatomia adquiriu nova importância com o surgimento de métodos de imageamento do encéfalo vivo (Figura 7.30).

Um Guia Ilustrado da Neuroanatomia Humana está no apêndice deste capítulo. Use-o como um atlas para localizar as várias estruturas de seu interesse. São fornecidos, também, exercícios de identificação das estruturas para ajudá-lo em seu aprendizado dos nomes das partes do sistema nervoso que encontrará neste livro.

Na Parte II – Sistemas Sensorial e Motor – a anatomia mostrada neste capítulo e no seu apêndice será revivida, à medida que exploramos como o encéfalo empreende as tarefas de olfato, visão, audição, sensação tátil e de movimento.



► FIGURA 7.30
Varreduras de IRM dos autores. Quantas estruturas você pode identificar?



PALAVRAS-CHAVE

Organização Macroscópica do Sistema Nervoso dos Mamíferos

anterior (p. 180)
 rostral (p. 180)
 posterior (p. 180)
 caudal (p. 180)
 dorsal (p. 180)
 ventral (p. 182)
 linha média (p. 182)
 medial (p. 182)
 lateral (p. 182)
 ipsolateral (p. 182)
 contralateral (p. 182)
 plano mediano (p. 182)
 plano sagital (p. 182)
 plano horizontal (p. 182)
 plano coronal (p. 182)
 sistema nervoso central (SNC) (p. 183)
 encéfalo (p. 183)
 medula espinhal (p. 183)
 cérebro (p. 183)
 hemisférios cerebrais (p. 183)
 cerebelo (p. 183)
 tronco encefálico (p. 183)
 nervo espinhal (p. 184)
 raiz dorsal (p. 184)
 raiz ventral (p. 184)
 sistema nervoso periférico (SNP) (p. 184)
 SNP somático (p. 184)
 gânglio da raiz dorsal (p. 184)
 SNP visceral (p. 185)
 sistema nervoso simpático/parassimpático/entérico (p. 185)

aferente (p. 185)
 eferente (p. 185)
 nervo craniano (p. 185)
 meninges (p. 185)
 dura-máter (p. 185)
 membrana aracnoide (p. 185)
 pia-máter (p. 186)
 líquido cefalorraquiano (LCS) (p. 186)
 sistema ventricular (p. 186)

Compreendendo a Estrutura do SNC ao longo do Desenvolvimento

substância cinzenta (p. 192)
 córtex (p. 192)
 núcleo (p. 192)
 substância (p. 192)
locus (p. 192)
 gânglio (p. 192)
 nervo (p. 192)
 substância branca (p. 192)
 tracto (p. 192)
 feixe (p. 192)
 cápsula (p. 192)
 comissura (p. 192)
 lemnisco (p. 192)
 tubo neural (p. 194)
 crista neural (p. 194)
 neurulação (p. 194)
 diferenciação (p. 195)
 prosencéfalo (p. 195)
 mesencéfalo (p. 195)
 rombencéfalo (p. 195)
 diencéfalo (p. 196)
 telencéfalo (p. 196)

bulbo olfatório (p. 196)
 ventrículo lateral (p. 196)
 terceiro ventrículo (p. 197)
 córtex cerebral (p. 197)
 telencéfalo basal (p. 197)
 tálamo (p. 197)
 hipotálamo (p. 197)
 substância branca cortical (p. 197)
 corpo caloso (p. 197)
 cápsula interna (p. 197)
 teto (p. 199)
 tegmento (p. 200)
 aqueduto cefálico (p. 200)
 ponte (p. 200)
 medula oblonga ou bulbo (p. 200)
 quarto ventrículo (p. 200)
 canal central medular (p. 203)
 corno dorsal (p. 203)
 corno ventral (p. 203)
 sulco (p. 205)
 giro (p. 205)
 lobo temporal (p. 207)
 lobo frontal (p. 207)
 sulco central (p. 207)
 lobo parietal (p. 207)
 lobo occipital (p. 208)

Uma Guia para o Córtex Cerebral

hipocampo (p. 210)
 córtex olfatório (p. 210)
 neocórtex (p. 210)
 mapa citoarquitetônico (p. 210)
 conectoma (p. 211)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Os gânglios da raiz dorsal estão no sistema nervoso central ou no periférico?
2. A bainha de mielina do nervo óptico é formada por células de Schwann ou por oligodendrócitos? Por quê?
3. Imagine que você é um neurocirurgião prestes a remover um tumor localizado profundamente no interior do encéfalo. Depois de aberta uma janela no crânio, o que separa você do tecido nervoso propriamente dito? Qual(is) camada(s) deve(m) ser seccionada(s) com o bisturi antes de atingir o LCS?
4. Qual é o destino do tecido derivado do tubo neural? E da crista neural?
5. Cite as três partes principais do rombencéfalo. Quais delas também fazem parte do tronco encefálico?
6. Onde o LCS é produzido? Que caminho ele percorre antes de ser absorvido pela corrente sanguínea? Cite as partes do SNC por onde ele passará em seu percurso do cérebro ao sangue.
7. Cite três aspectos que caracterizam a estrutura do córtex cerebral.



LEITURAS ADICIONAIS

Creslin E. 1974. Development of the nervous system: a logical approach to neuroanatomy. *CIBA Clinical Symposium* 26:1–32.

Johnson KA, Becker JA. The whole brain atlas. <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>.

Krubitzer L. 1995. The organization of neocortex in mammals: are species really so different? *Trends in Neurosciences* 18:408–418.

Nauta W, Feirtag M. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: W.H. Freeman.

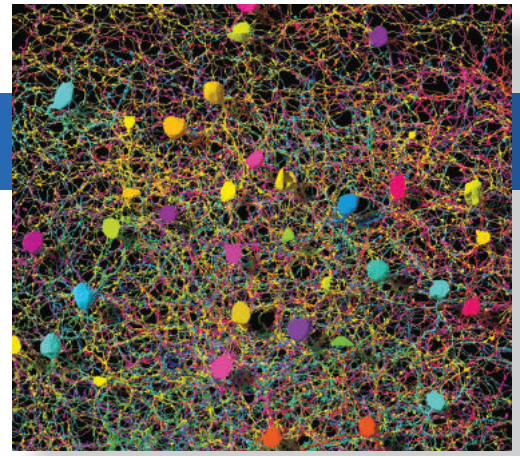
Seung S. 2012. *Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are*. Boston: Houghton Mifflin Harcourt.

Watson C. 1995. *Basic Human Neuroanatomy: an Introductory Atlas*, 5th ed. New York: Little, Brown & Co.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 7 APÊNDICE

Um Guia Ilustrado da Neuroanatomia Humana



INTRODUÇÃO

ANATOMIA EXTERNA DO ENCÉFALO

Superfície Lateral do Encéfalo

- (a) *Características Gerais*
- (b) *Seleção de Giros, Sulcos e Fissuras*
- (c) *Lobos Cerebrais e a Ínsula*
- (d) *Principais Áreas Corticais Sensoriais, Motoras e Associativas*

Superfície Mediana do Encéfalo

- (a) *Estruturas do Tronco Encefálico*
- (b) *Estruturas do Prosencéfalo*
- (c) *Ventrículos*

Superfície Ventral do Encéfalo

Superfície Dorsal do Encéfalo

- (a) *Cérebro*
- (b) *Cérebro Removido*
- (c) *Cérebro e Cerebelo Removidos*

ANATOMIA DO ENCÉFALO EM SECÇÕES CORONAIS OU TRANSVERSAIS

Secção Coronal 1: Prosencéfalo na Junção entre o Tálamo e o Telencéfalo

- (a) *Características Gerais*
- (b) *Grupos Seleccionados de Células e Fibras*

Secção Coronal 2: Prosencéfalo no Nível do Tálamo Medial

- (a) *Características Gerais*
- (b) *Grupos Seleccionados de Células e Fibras*

Secção Coronal 3: Prosencéfalo na Junção entre o Mesencéfalo e o Tálamo

- (a) *Características Gerais*
- (b) *Grupos Seleccionados de Células e Fibras*

Secção Transversal 4: Mesencéfalo Rostral

Secção Transversal 5: Mesencéfalo Caudal

Secção Transversal 6: Ponte e Cerebelo

Secção Transversal 7: Bulbo Rostral

Secção Transversal 8: Bulbo Médio

Secção Transversal 9: Junção entre o Bulbo e a Medula Espinhal

A MEDULA ESPINHAL

A Superfície Dorsal da Medula Espinhal e Os Nervos Espinhais

Superfície Ventrolateral

Anatomia da Secção Transversal

O SISTEMA NERVOSO VISCERAL

OS NERVOS CRANIANOS

APORTE VASCULAR AO ENCÉFALO

Visão Ventral

Visão Lateral

Visão Medial (Tronco Encefálico Removido)

AUTOAVALIAÇÃO

INTRODUÇÃO

Como veremos no restante deste livro, uma forma útil de se explorar o sistema nervoso é dividi-lo em sistemas de acordo com suas funções. Assim, o *sistema olfatório* consiste nas partes do encéfalo que estão envolvidas com o sentido do olfato, o *sistema visual* inclui as partes relacionadas com a visão, e assim por diante. Ainda que esta abordagem funcional no estudo da estrutura do sistema nervoso possua muitos méritos, ela pode tornar difícil de enxergar “o todo” – ou como todos esses sistemas se encaixam no conjunto que denominamos encéfalo. O objetivo deste Guia Ilustrado é auxiliar o leitor a aprender um pouco da anatomia que será discutida nos capítulos subsequentes. Nosso enfoque, aqui, consiste em denominar as estruturas e observar como elas estão relacionadas fisicamente; seu significado funcional será discutido no restante do livro.

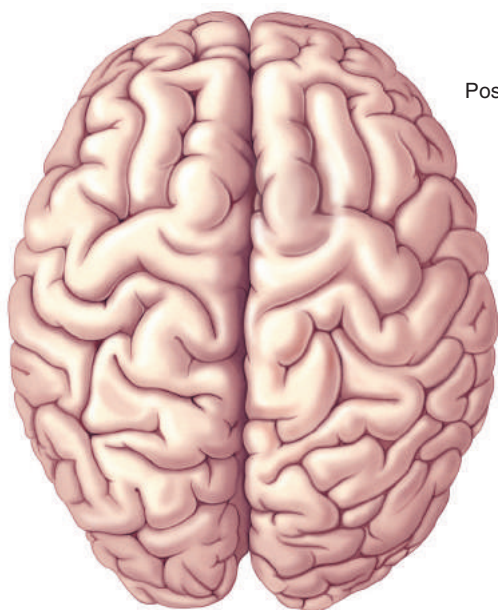
O Guia está organizado em seis partes. A primeira abrange a anatomia externa ou da superfície do encéfalo – as estruturas que podem ser visualizadas pela inspeção do encéfalo inteiro, além daquelas visíveis quando os dois hemisférios cerebrais são separados mediante uma secção no plano mediano. A seguir, exploraremos a anatomia por secções coronais ou transversais do encéfalo utilizando uma série de imagens contendo estruturas de interesse. Na terceira e na quarta parte se estudará brevemente a medula espinhal e o sistema nervoso visceral. A quinta parte do Guia ilustra os nervos cranianos e resume suas diversas funções. A última parte ilustra o aporte sanguíneo ao encéfalo.

O sistema nervoso possui um impressionante número de partes diferenciadas. Neste Guia, nos deteremos naquelas estruturas que aparecerão ao longo do livro, quando estivermos discutindo os diversos sistemas funcionais. Entretanto, mesmo um atlas de neuroanatomia resumido como este já introduz uma ótima lista de vocábulos novos. Assim, para auxiliá-lo no aprendizado da terminologia, acrescentamos uma revisão ampla por autoavaliação no final deste apêndice, na forma de um caderno de exercícios para completar as lacunas.

ANATOMIA EXTERNA DO ENCÉFALO

Imagine-se segurando em suas mãos um encéfalo humano recém-removido do crânio. Ele é úmido, esponjoso e pesa 1,4 kg, aproximadamente. A observação da superfície dorsal do encéfalo revela a superfície convoluta do cérebro. Virando o encéfalo ao contrário, observamos a complexa superfície ventral que, normalmente, repousa sobre o assoalho do crânio. Examinando o encéfalo de lado (visão lateral) podemos perceber o formato de um “corno de carneiro” do cérebro emergindo do tronco encefálico. O tronco encefálico é mais bem visualizado se seccionarmos o encéfalo bem ao meio (plano mediano) e observarmos sua superfície medial. Na parte seguinte do Guia, nomearemos as estruturas importantes que aparecem nessa inspeção do encéfalo. Observe as dimensões dos desenhos: 1× é o tamanho real, 2× é o dobro do tamanho real, 0,6× é 60% do tamanho real, e assim por diante.

Visão dorsal



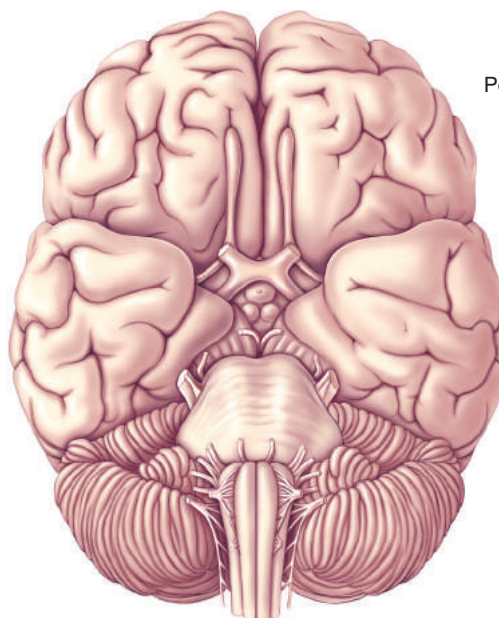
Anterior



Posterior

(0,5X)

Visão ventral



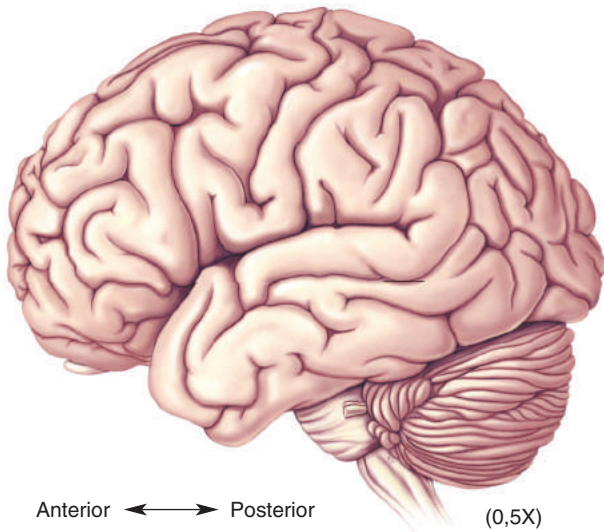
Anterior



Posterior

(0,5X)

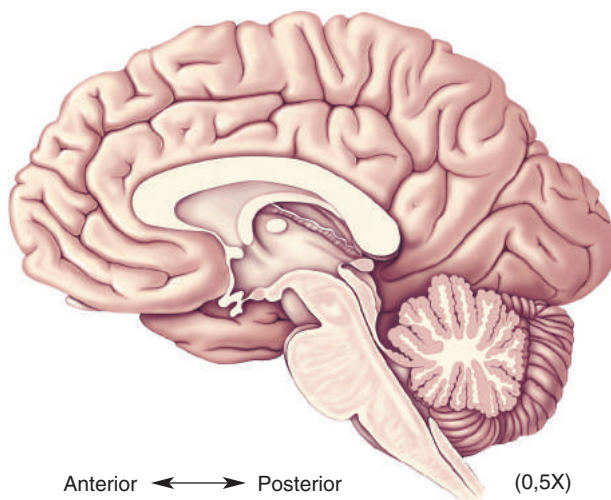
Visão lateral



Anterior ← → Posterior

(0,5X)

Visão medial

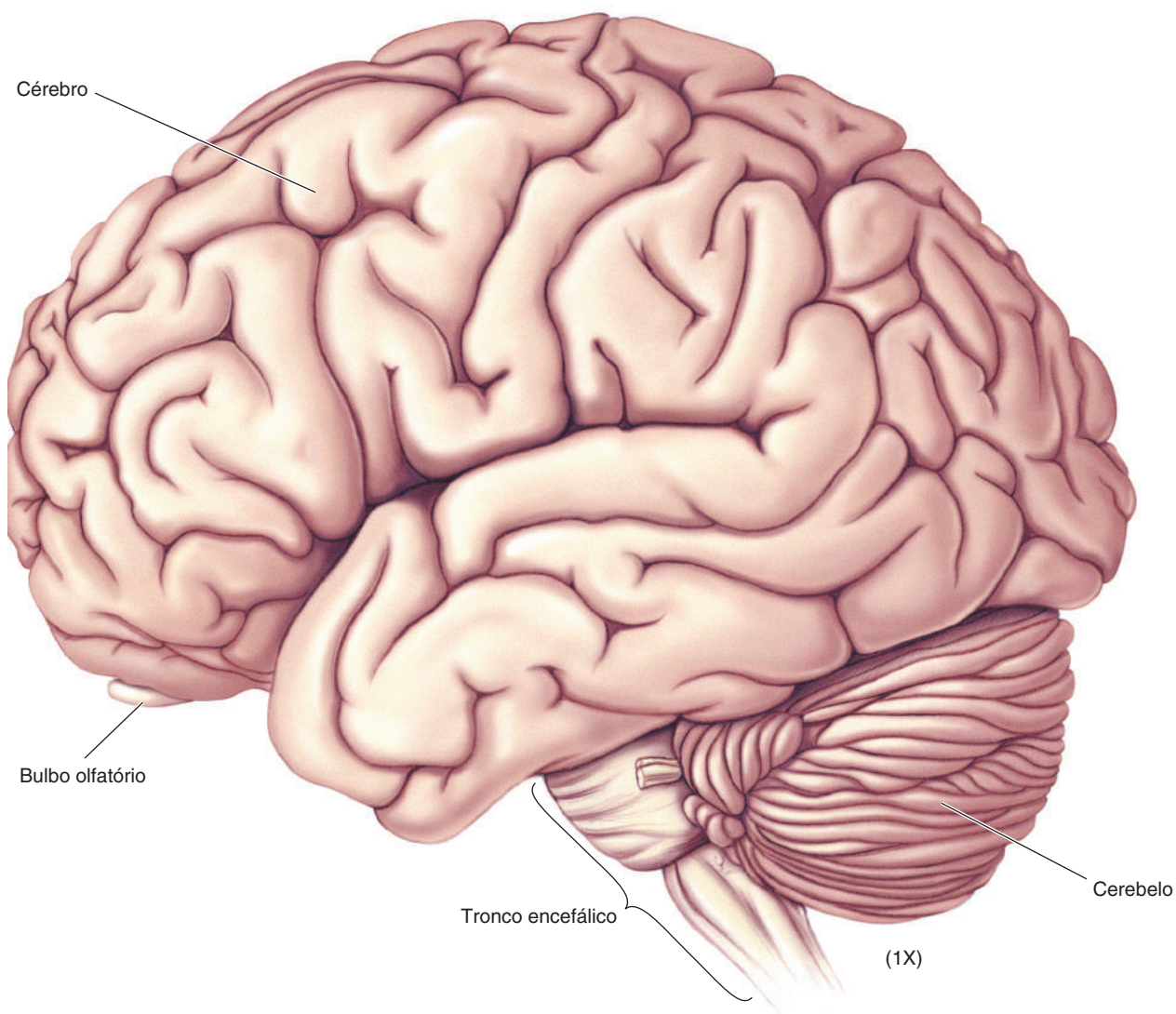


Anterior ← → Posterior

(0,5X)

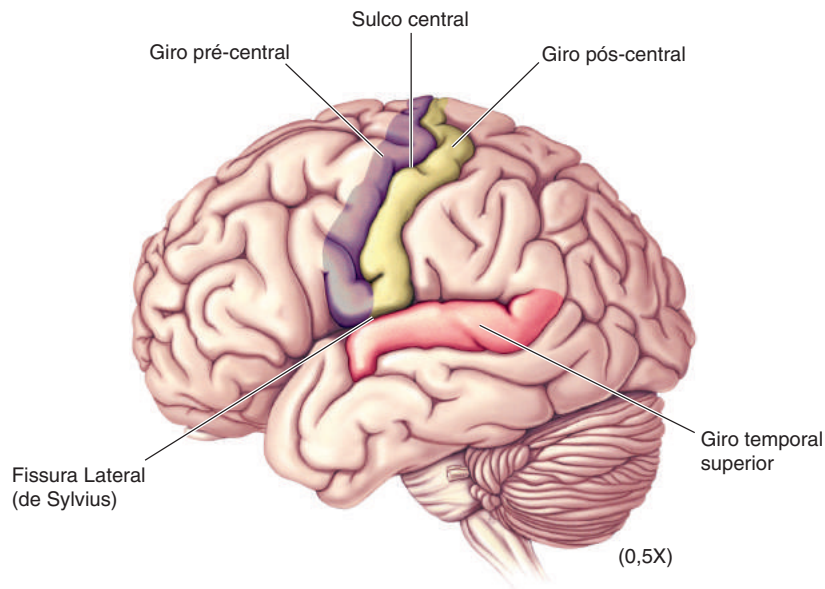
Superfície Lateral do Encéfalo

(a) Características Gerais. Este é um desenho do encéfalo em tamanho real. Uma inspeção geral revela três partes principais: o cérebro grande, o tronco encefálico, que forma seu talo, e o cerebelo, de aspecto enrugado. O minúsculo bulbo olfatório do cérebro também pode ser observado nesta visão lateral.



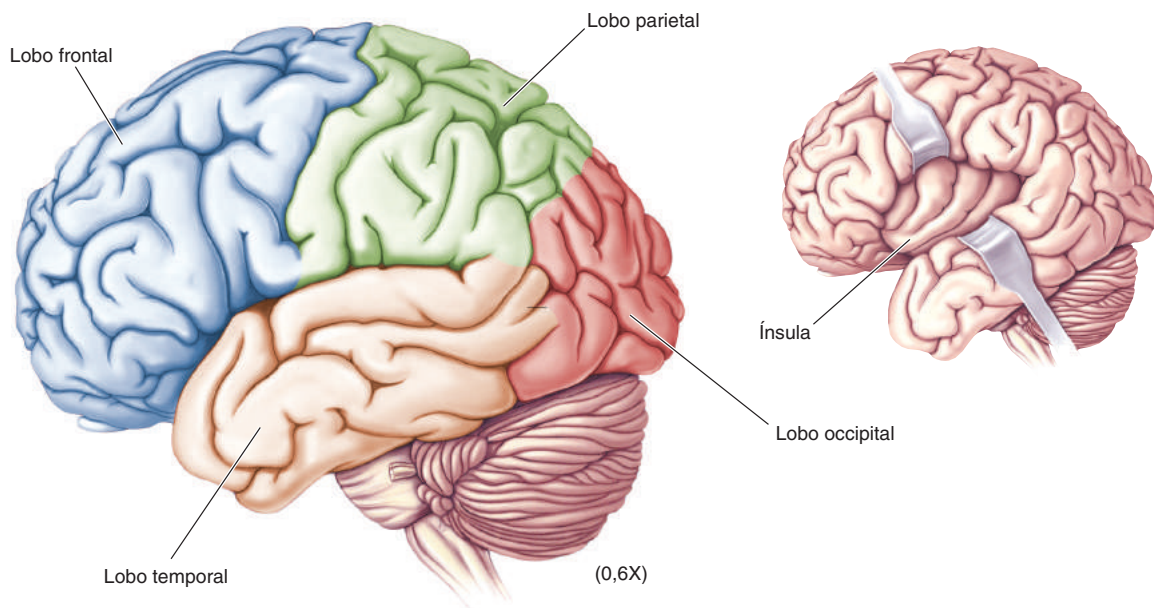
(b) Seleção de Giros, Sulcos e Fissuras. O cérebro destaca-se pela sua superfície convoluta ou enrugada. As saliências são chamadas de *giros*, ao passo que as reentrâncias são denominadas *sulcos* ou, caso sejam muito profundas, *fissuras*. O padrão preciso dos giros e dos sulcos pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo, mas muitas características são comuns a todos os cérebros humanos. Alguns marcos de referência

importantes são indicados aqui. Observe que o giro pós-central está situado imediatamente posterior ao sulco central, ao passo que o giro pré-central se situa anterior a este. Os neurônios do giro pós-central estão envolvidos com a sensação somática (tato; Capítulo 12) e os do giro pré-central controlam os movimentos voluntários (Capítulo 14). Os neurônios do giro temporal superior estão envolvidos na audição (Capítulo 11).



(c) Lobos Cerebrais e a Ínsula. Por convenção, o cérebro subdivide-se em lobos, nomeados de acordo com os ossos do crânio que estão logo acima deles. O sulco central separa o lobo frontal do lobo parietal. O lobo temporal localiza-se ventralmente à fissura lateral profunda (de Sylvius). O lobo occipital localiza-se na

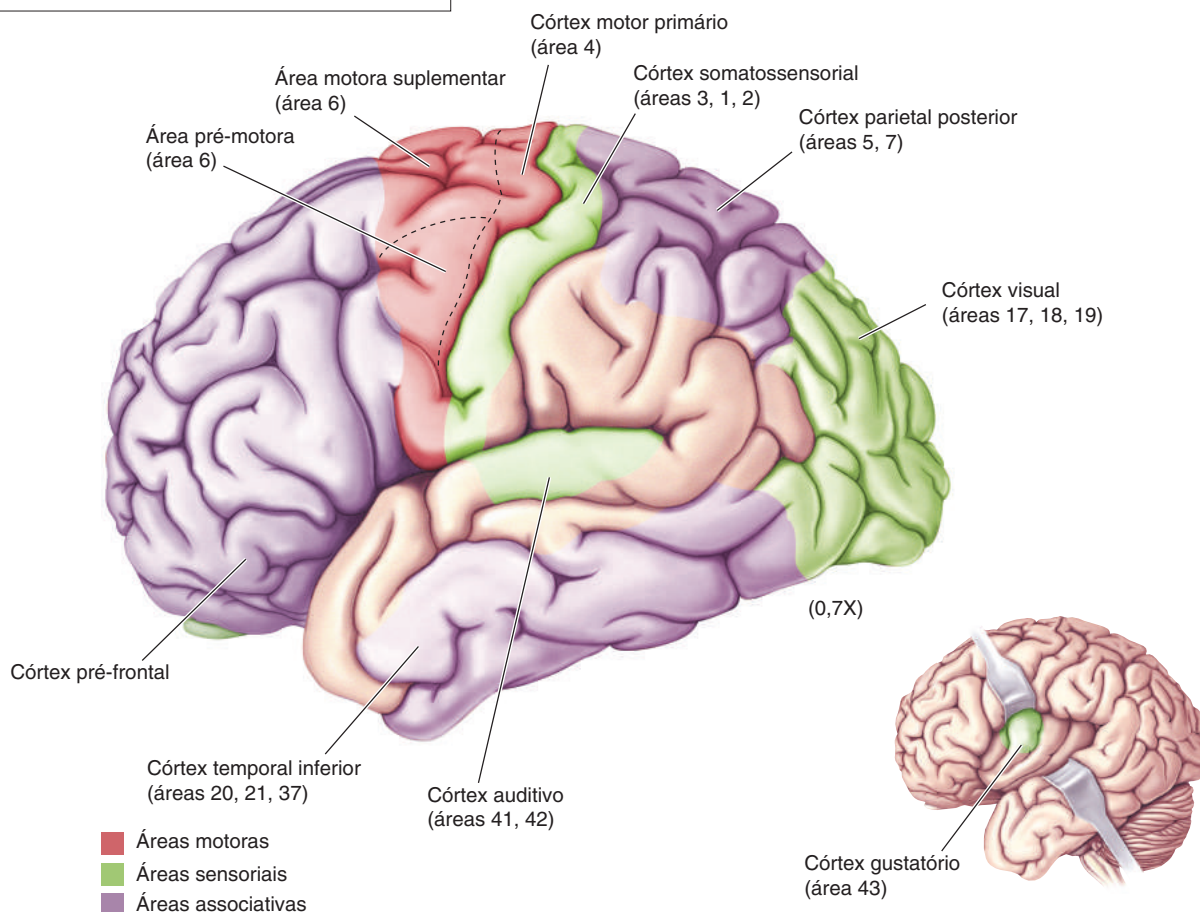
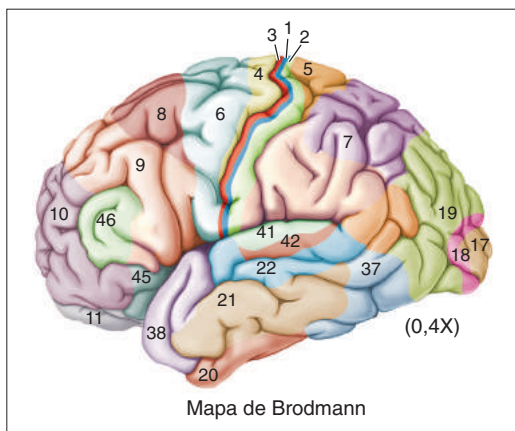
região mais posterior do cérebro e é limitado pelos lobos parietal e temporal. A *ínsula* (do latim para “ilha”) é uma porção oculta do córtex cerebral que pode ser visualizada pelo afastamento delicado das margens da fissura lateral (detalhe). A ínsula limita e separa os lobos temporal e frontal.



(d) Principais Áreas Corticais Sensoriais, Motoras e Associativas. O córtex cerebral organiza-se como uma colcha de retalhos. As diversas áreas, identificadas primeiramente por Brodmann, diferem entre si pela estrutura microscópica e pela função. Observe que as áreas visuais (Capítulo 10) são encontradas no lobo

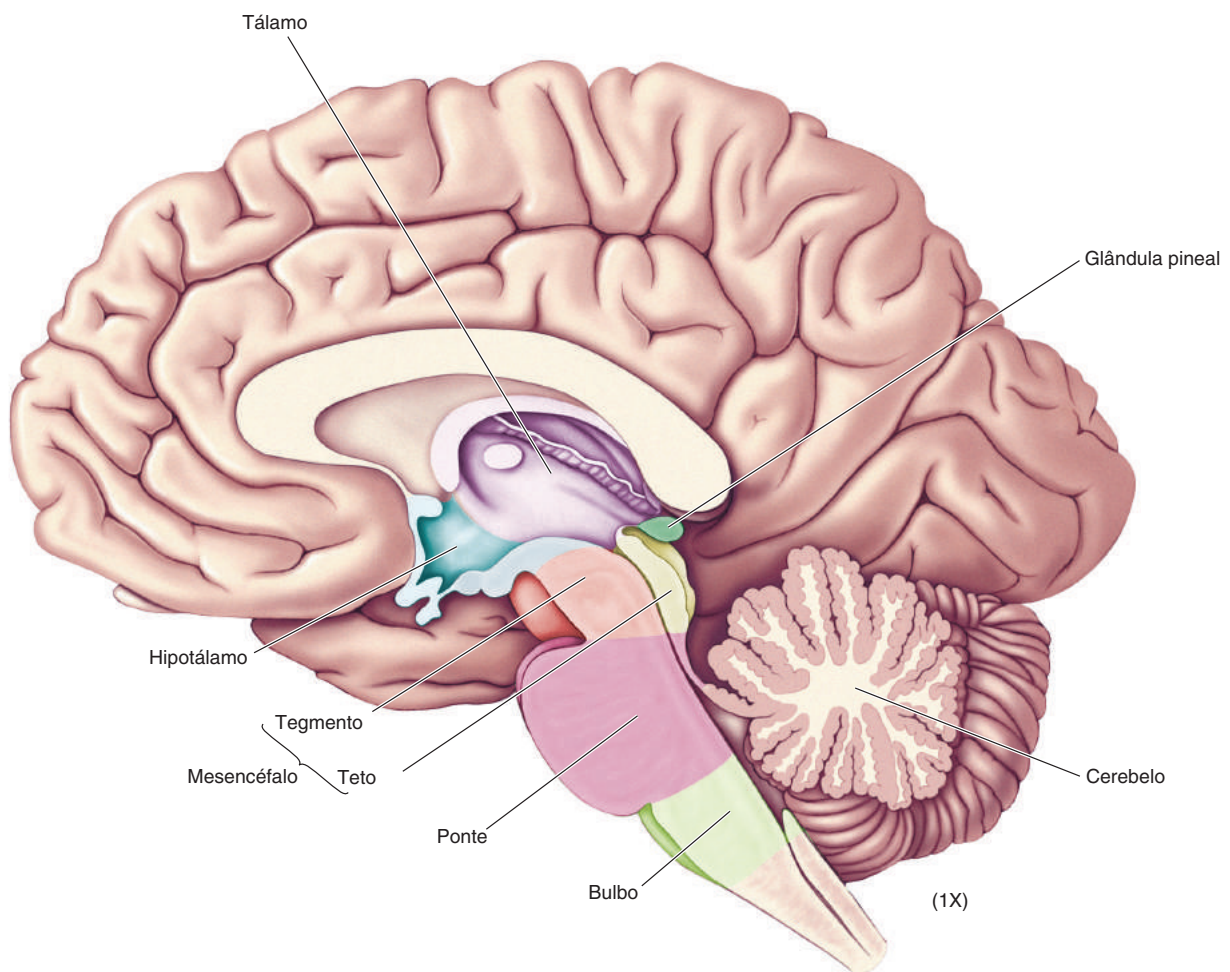
occipital, as áreas somatossensoriais (Capítulo 12), no lobo parietal, e as áreas auditivas (Capítulo 11), no lobo temporal. Na superfície inferior do lobo parietal (o opérculo) e na ínsula oculta está o córtex gustatório dedicado ao sentido da gustação (Capítulo 8).

Além da análise da informação sensorial, o córtex cerebral assume um papel importante no controle dos movimentos voluntários intencionais. As principais áreas de controle motor localizam-se no lobo frontal, anteriormente ao sulco central (Capítulo 14). No encéfalo humano, extensas regiões do córtex não estão envolvidas diretamente com funções motoras ou sensoriais; elas constituem as áreas associativas do córtex. Entre as áreas associativas mais importantes estão o córtex pré-frontal (Capítulos 21 e 24), o córtex parietal posterior (Capítulos 12, 21 e 24) e o córtex temporal inferior (Capítulos 24 e 25).



Superfície Mediana do Encéfalo

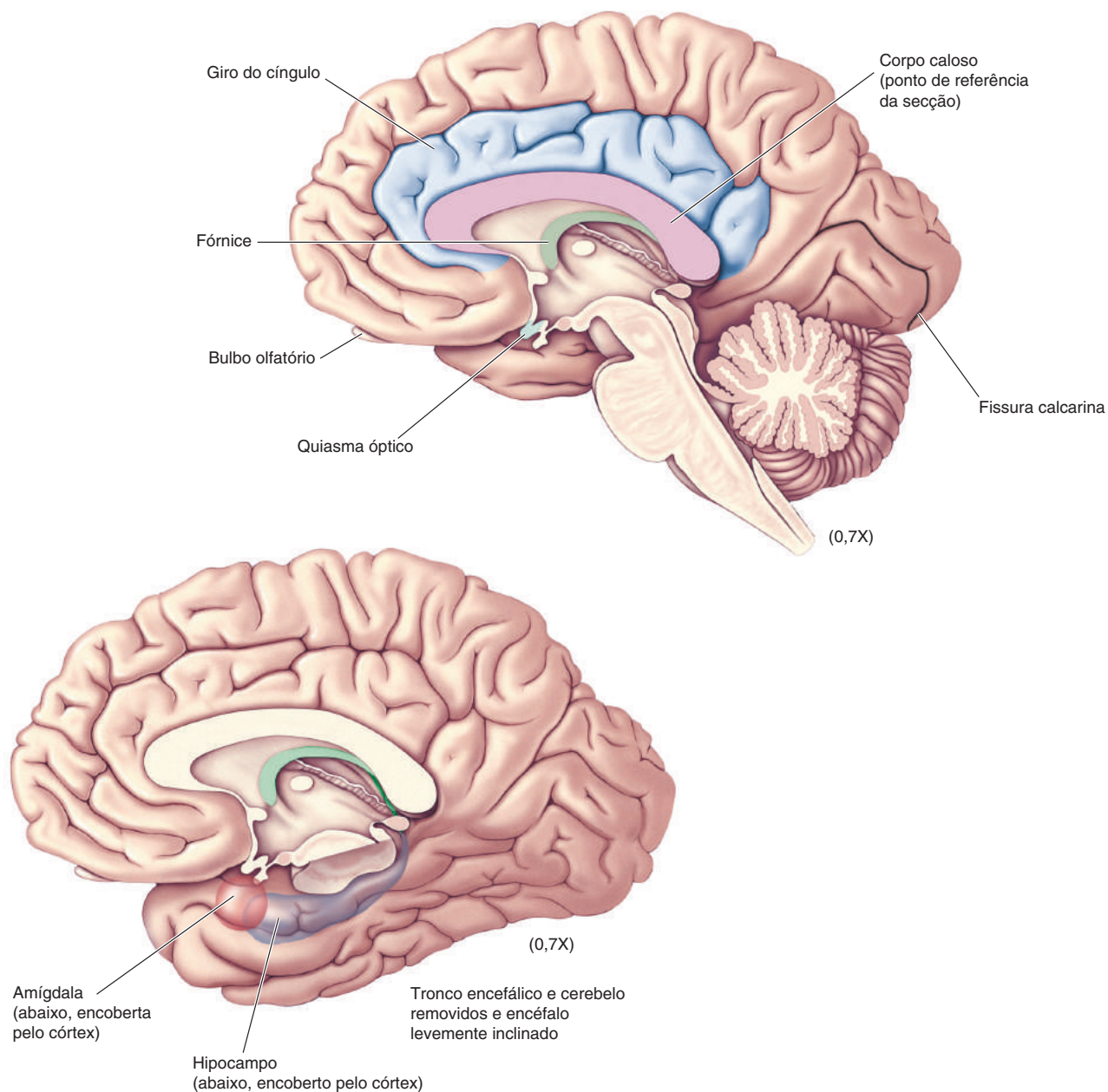
(a) Estruturas do Tronco Encefálico. Dividindo o cérebro ao meio, observa-se a sua superfície mediana, mostrada em tamanho real nesta ilustração. Esta vista também mostra a secção mediana do tronco encefálico, constituído por diencefalo (tálamo e hipotálamo), mesencéfalo (teto e tegmento), ponte e bulbo (medula oblonga). (Deve-se observar que alguns anatomistas definem o tronco encefálico como constituído apenas por mesencéfalo, ponte e bulbo.)



(b) Estruturas do Prosencéfalo. Aqui são mostradas as estruturas importantes do prosencéfalo que podem ser observadas ao se examinar a superfície mediana do encéfalo. Observe a superfície seccionada do corpo caloso, um imenso feixe de axônios que conecta os dois lados do cérebro. A contribuição específica da função de cada um dos dois hemisférios cerebrais humanos pode ser estudada em pacientes nos quais o corpo caloso foi seccionado (Capítulo 20). O fórnice (do latim para “arco”) é outro feixe de fibras proeminente que conecta o hipocampo de cada lado com o hipotálamo. Alguns dos axônios do

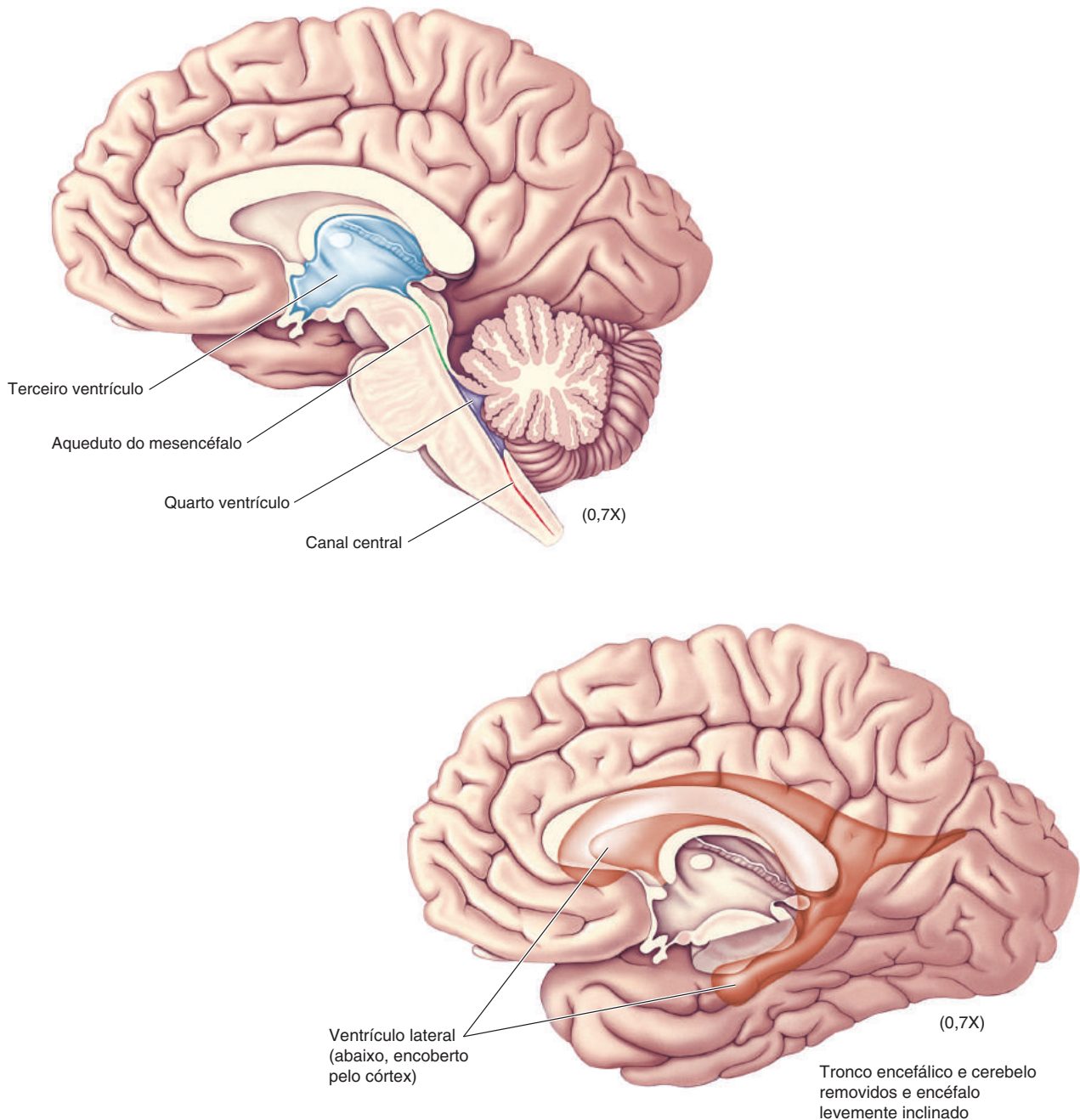
fórnice participam da regulação do armazenamento da memória (Capítulo 24).

Na ilustração mais abaixo, o encéfalo foi levemente inclinado para mostrar as posições da amígdala e do hipocampo, as quais são “visões de raios X” dessas estruturas, visto que elas não podem ser observadas diretamente da superfície, pois ambas se situam sob o córtex. Veremos mais adiante no Guia essas estruturas nas seções coronais. A amígdala (do latim para “amêndoa”) é uma estrutura importante para regular os estados emocionais (Capítulo 18), ao passo que o hipocampo é importante para a memória (Capítulos 24 e 25).



(c) Ventriculos. As paredes laterais das porções ímpares do sistema ventricular – o terceiro ventrículo, o aqueduto do mesencéfalo (ou aqueduto encefálico), o quarto ventrículo e o canal central da medula espinhal – podem ser observadas na visão mediana do encéfalo. São referenciais muito úteis, uma vez que o tálamo e o hipotálamo se situam junto ao terceiro ventrículo, o mesencéfalo localiza-se junto ao aqueduto, a ponte, o cerebelo e o bulbo se encontram próximos ao quarto ventrículo e a medula espinhal forma as paredes do canal central.

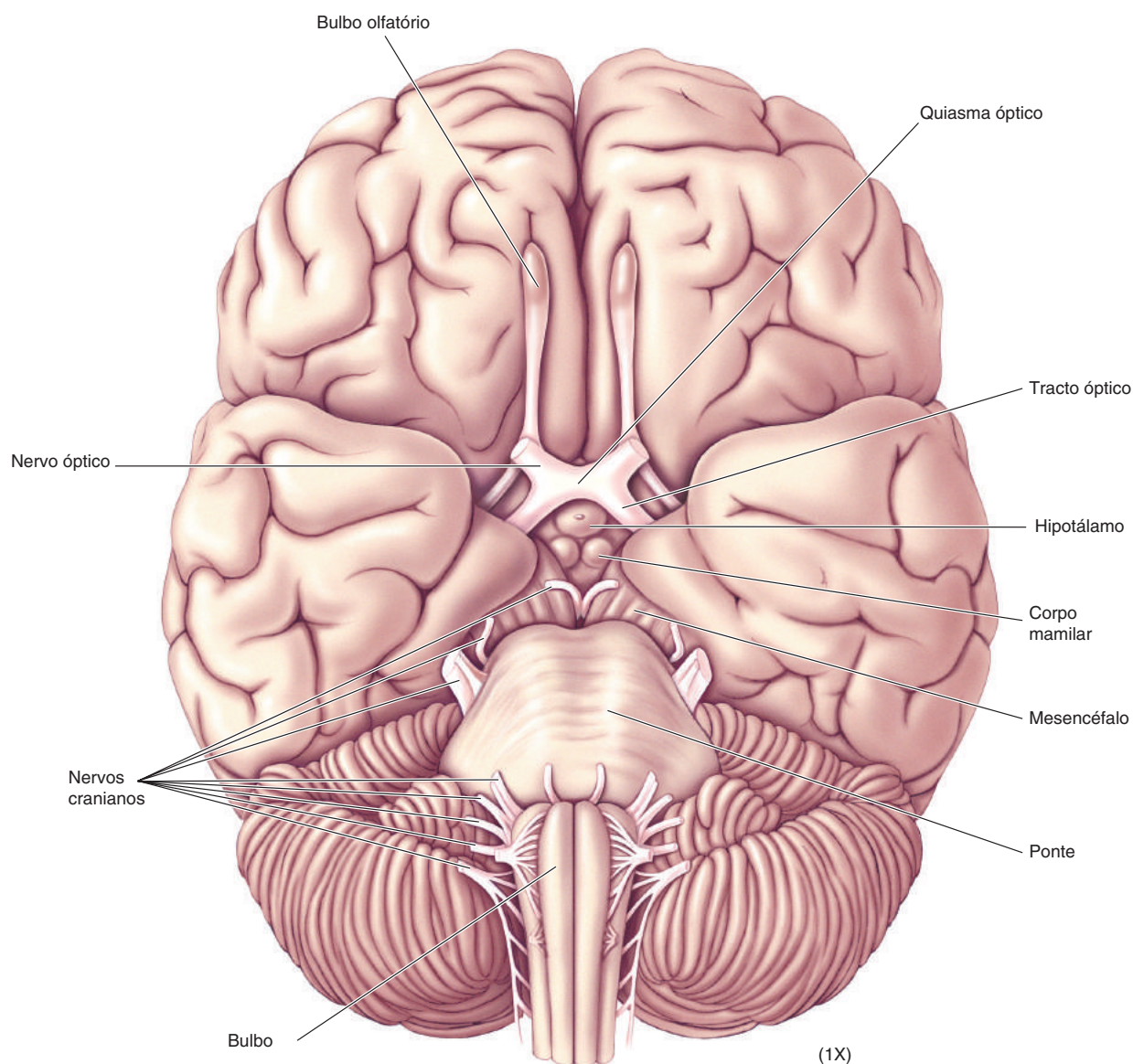
Os ventrículos laterais são estruturas pareadas que emergem do terceiro ventrículo, abrindo-se como as gálgadas de um veado. Uma visão “em raios X” do ventrículo lateral, que se localiza sob o córtex, é mostrada abaixo, na ilustração inferior. Ambos os hemisférios cerebrais circundam os ventrículos laterais. Observe como uma secção coronal do encéfalo no nível da junção entre o tálamo e o mesencéfalo intercepta duas vezes os “cornos” do ventrículo lateral de cada hemisfério.



Superfície Ventral do Encéfalo

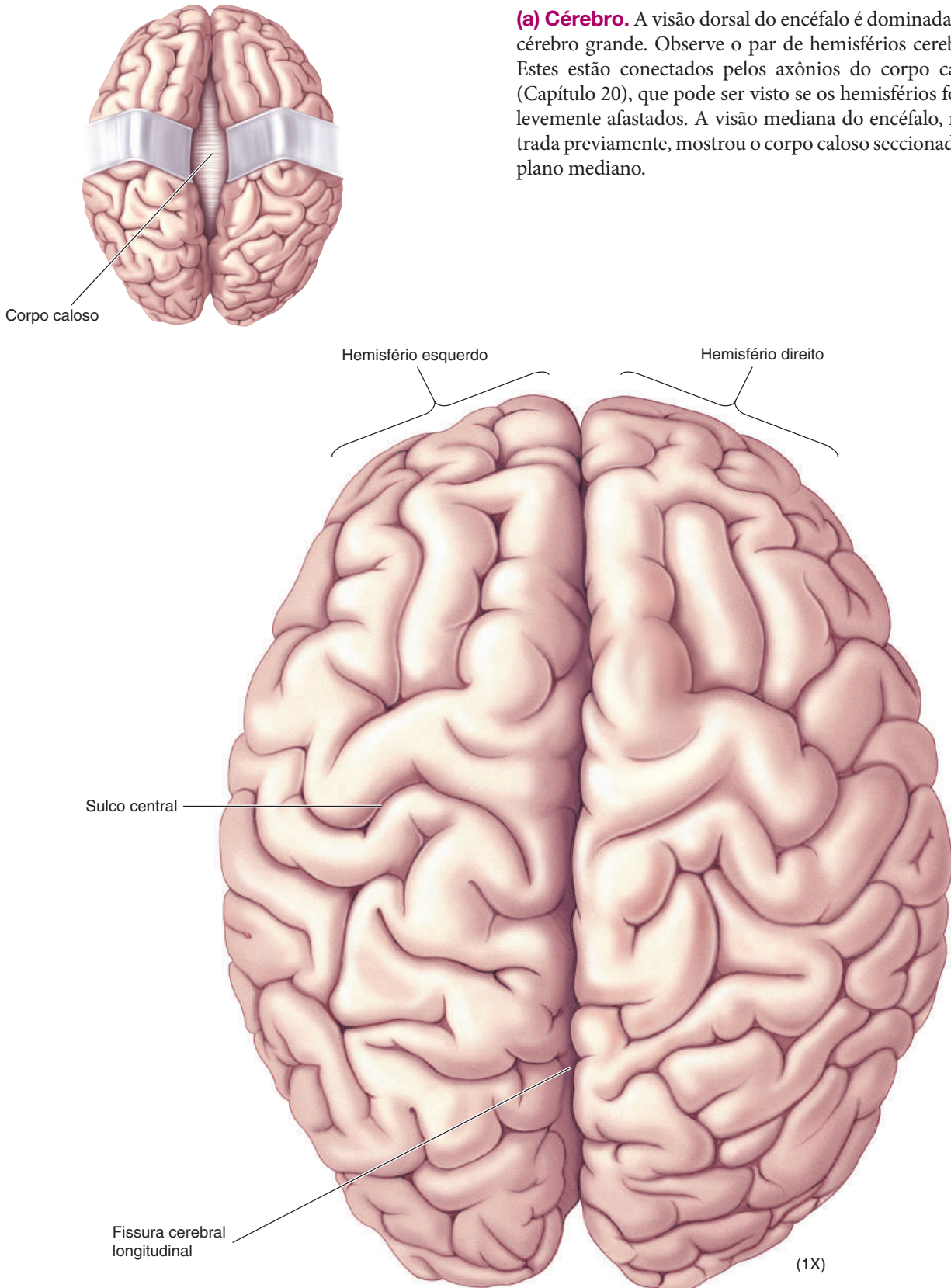
O lado inferior do encéfalo possui muitas características anatômicas distintas. Observe os nervos emergindo do tronco encefálico; esses são os nervos cranianos, mostrados com mais detalhes posteriormente neste Guia. Observe, também, o quiasma óptico em forma de X, imediatamente anterior ao hipotálamo. O quiasma é onde muitos dos axônios provenientes dos olhos decussam (cruzam) de um lado para o outro. Os feixes axonais anteriores ao quiasma, que emergem da região posterior dos

olhos, são os nervos ópticos. Os feixes axonais situados posteriormente ao quiasma, que entram no tálamo, são os *tractos ópticos* (Capítulo 10). O par de corpos mamilares é um aspecto proeminente da superfície ventral do encéfalo. Estes núcleos do hipotálamo formam parte da circuitaria envolvida na formação da memória (Capítulo 24) e são um alvo importante do fórnice (observados na visão mediana). Observe, também, os bulbos olfatórios (Capítulo 8), além do mesencéfalo, da ponte e do bulbo.

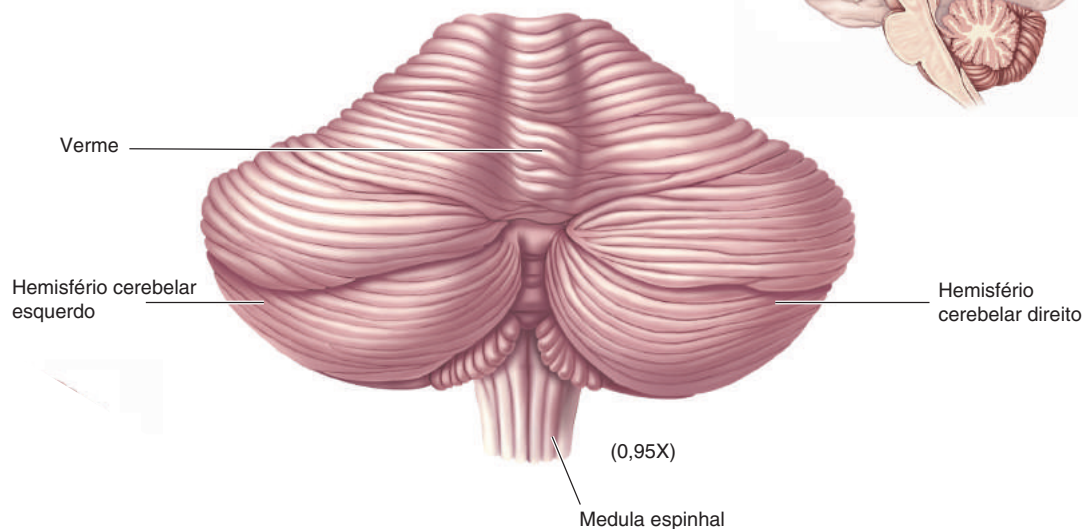


Superfície Dorsal do Encéfalo

(a) Cérebro. A visão dorsal do encéfalo é dominada pelo cérebro grande. Observe o par de hemisférios cerebrais. Estes estão conectados pelos axônios do corpo caloso (Capítulo 20), que pode ser visto se os hemisférios forem levemente afastados. A visão mediana do encéfalo, mostrada previamente, mostrou o corpo caloso seccionado no plano mediano.

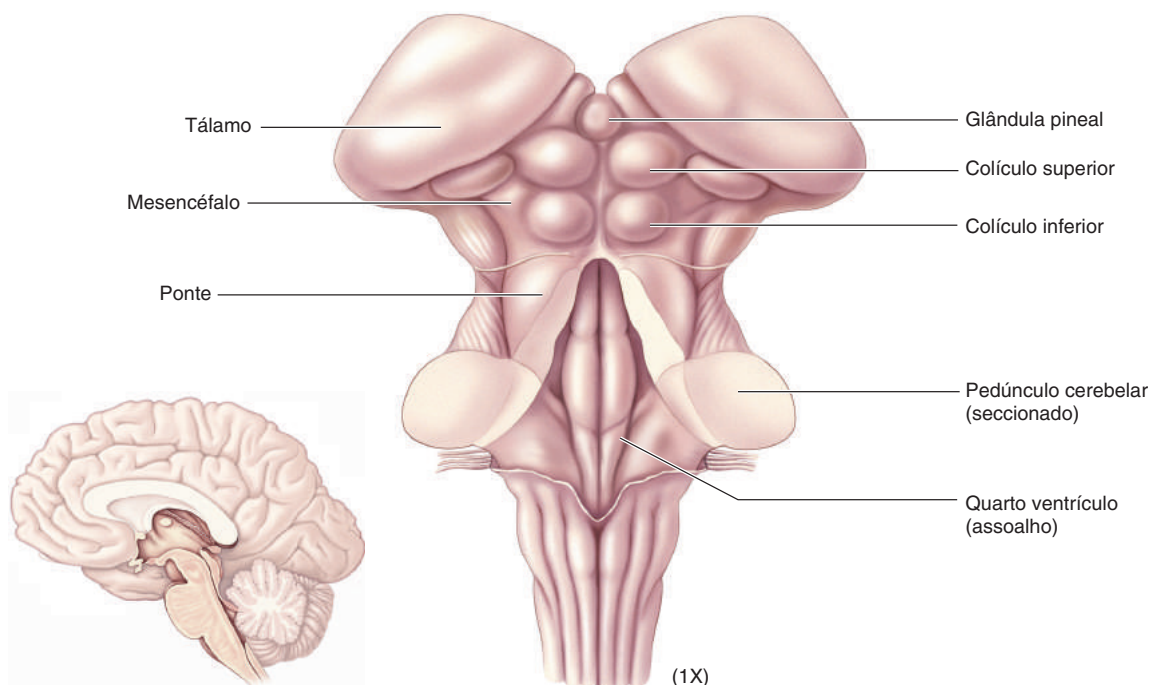


(b) Cérebro Removido. Com o cérebro retirado e a peça levemente inclinada para a frente, é o cerebelo que domina a visão dorsal do encéfalo. O cerebelo, uma estrutura envolvida no controle motor (Capítulo 14), divide-se em dois hemisférios e em uma região mediana, denominada *verme*.



(c) Cérebro e Cerebelo Removidos. A superfície dorsal do tronco encefálico fica exposta após a remoção do cérebro e do cerebelo. As divisões principais do tronco encefálico estão indicadas no lado esquerdo, ao passo que algumas estruturas específicas estão indicadas no lado direito. A glândula pineal, localizada dorsalmente ao tálamo, secreta melatonina e está envolvida na regulação do sono e do comportamento sexual

(Capítulos 17 e 19). O colículo superior recebe aferência direta dos olhos (Capítulo 10) e está envolvido no controle dos movimentos oculares (Capítulo 14), ao passo que o colículo inferior é um componente importante do sistema auditivo (Capítulo 11). (*Colliculus* deriva do latim para “montículo”.) Os pedúnculos cerebelares são feixes grandes de axônios que conectam o cerebelo ao tronco encefálico (Capítulo 14).



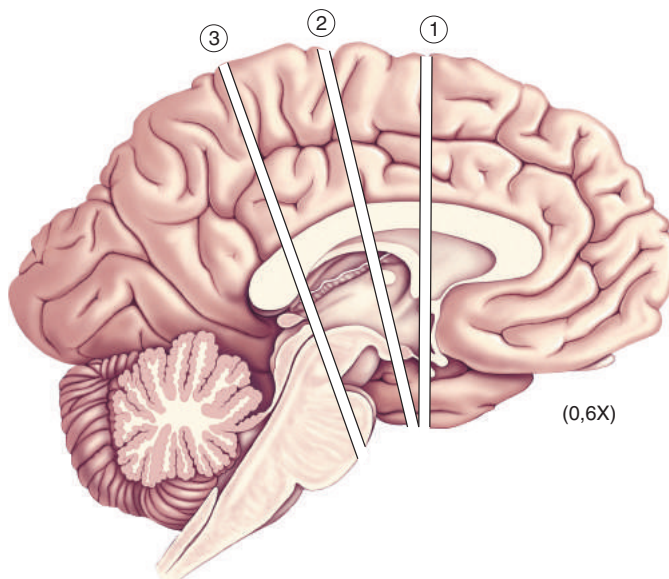
ANATOMIA DO ENCÉFALO EM SECÇÕES CORONAIS OU TRANSVERSAIS

Para compreendermos o encéfalo, precisamos estudá-lo por dentro, o que é realizado examinando-o em secções. O seccionamento pode ser feito fisicamente, com auxílio de uma lâmina, ou mediante imageamento digital não invasivo do encéfalo vivo, por ressonância magnética ou por tomografia computadorizada. Para aprender a organização interna do encéfalo, a melhor abordagem é realizar cortes perpendiculares ao eixo definido pelo tubo neural embrionário, chamado de *neuroeixo*.

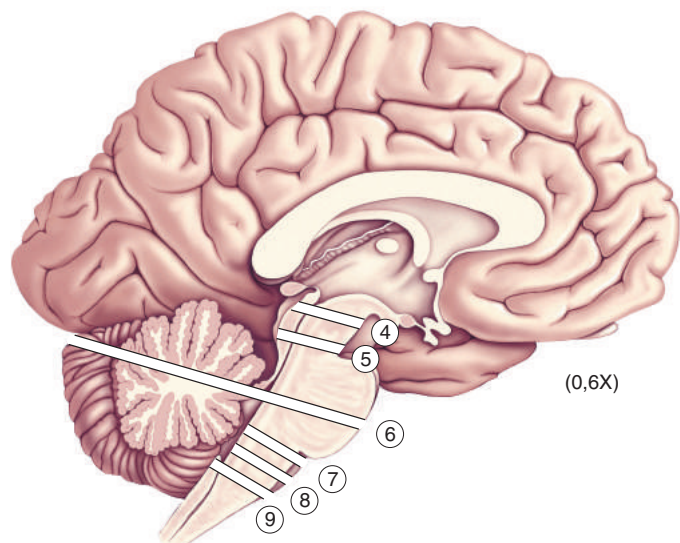
O neuroeixo encurva-se de acordo com o crescimento do feto humano, principalmente no nível da junção do mesencéfalo com o tálamo. Como resultado, o melhor plano de corte (coronal ou transversal) depende exatamente do nível ao longo do neuroeixo que estivermos observando.

Nesta parte do Guia, examinaremos desenhos de uma série de secções coronais do encéfalo, mostrando a estrutura interna do prosencéfalo (secções coronais 1-3), do mesencéfalo (secções transversais 4 e 5), da ponte e do cerebelo (secção transversal 6) e do bulbo (secções transversais 7-9). Os desenhos são esquemáticos e, dessa forma, as estruturas de dentro da fatia podem estar, às vezes, projetadas sobre a superfície visível da fatia.

Secções do prosencéfalo

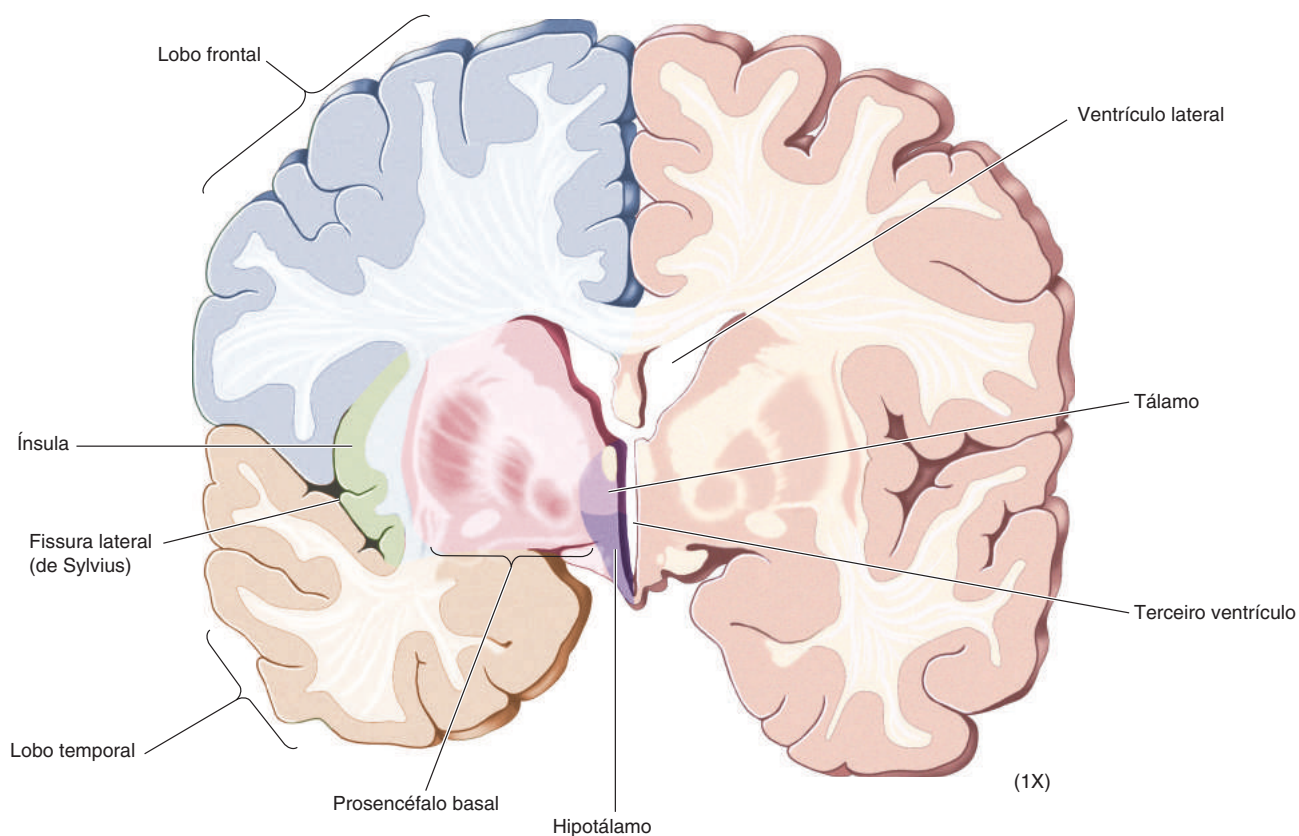
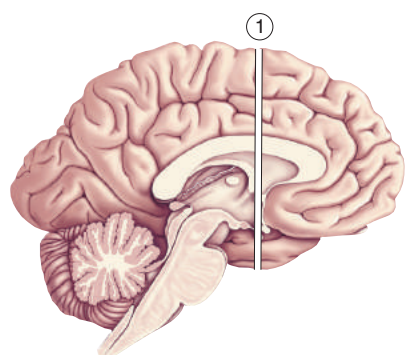


Secções do tronco encefálico



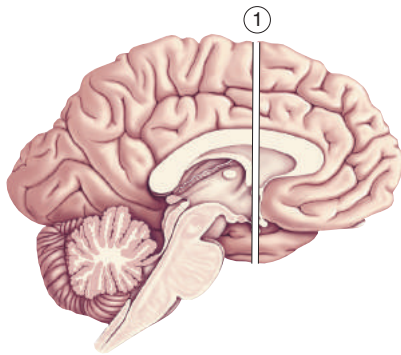
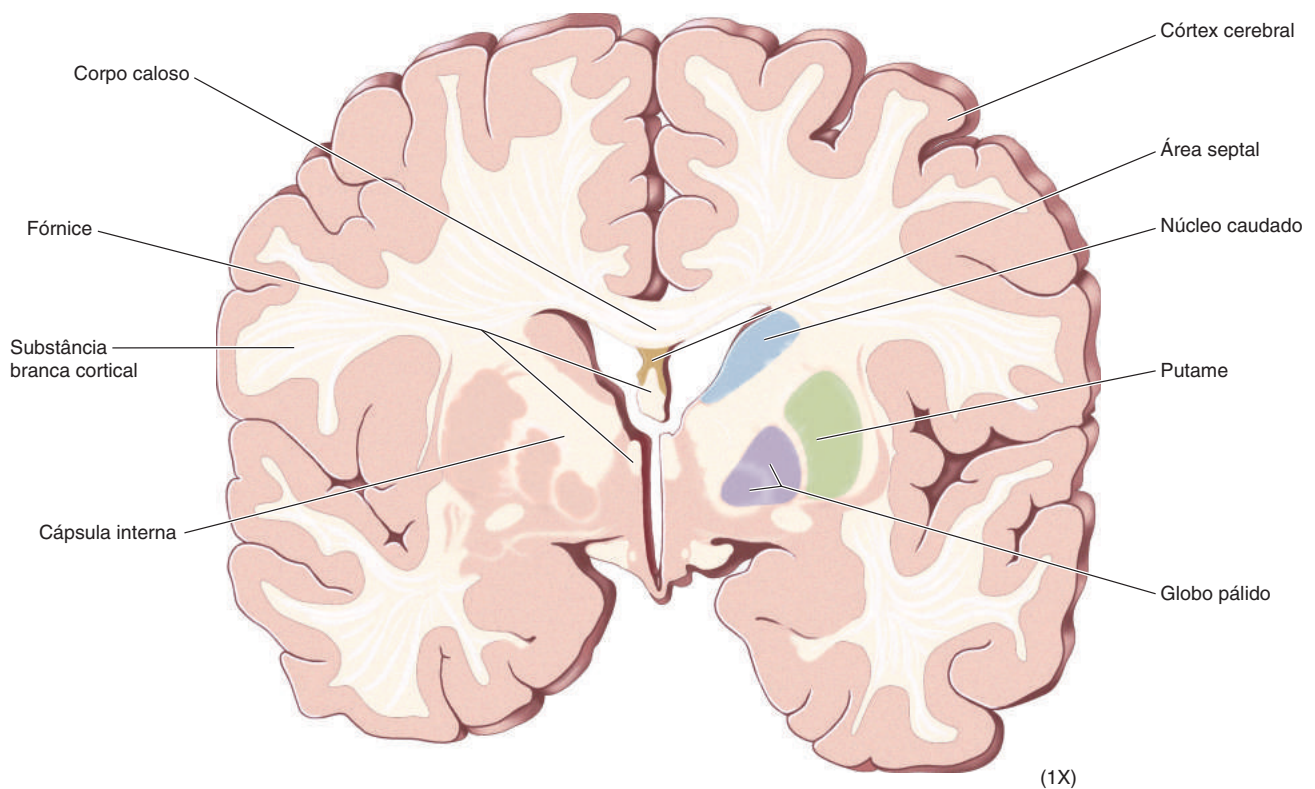
Secção Coronal 1: Prosencéfalo na Junção entre o Tálamo e o Telencéfalo

(a) Características Gerais. O telencéfalo circunda os ventrículos laterais, e o tálamo envolve o terceiro ventrículo. Neste corte, o ventrículo lateral pode ser observado emergindo do terceiro ventrículo, que tem o formato de uma fenda. O hipotálamo, que forma o assoalho do terceiro ventrículo, é um centro de controle vital de muitas funções corporais básicas (Capítulos 15-17). Observe que a ínsula (Capítulo 8) se situa na base da fissura lateral (de Sylvius), separando o lobo frontal do lobo temporal. A região heterogênea de localização profunda no telencéfalo, medial à ínsula e lateral ao tálamo, é denominada *prosencéfalo basal*.



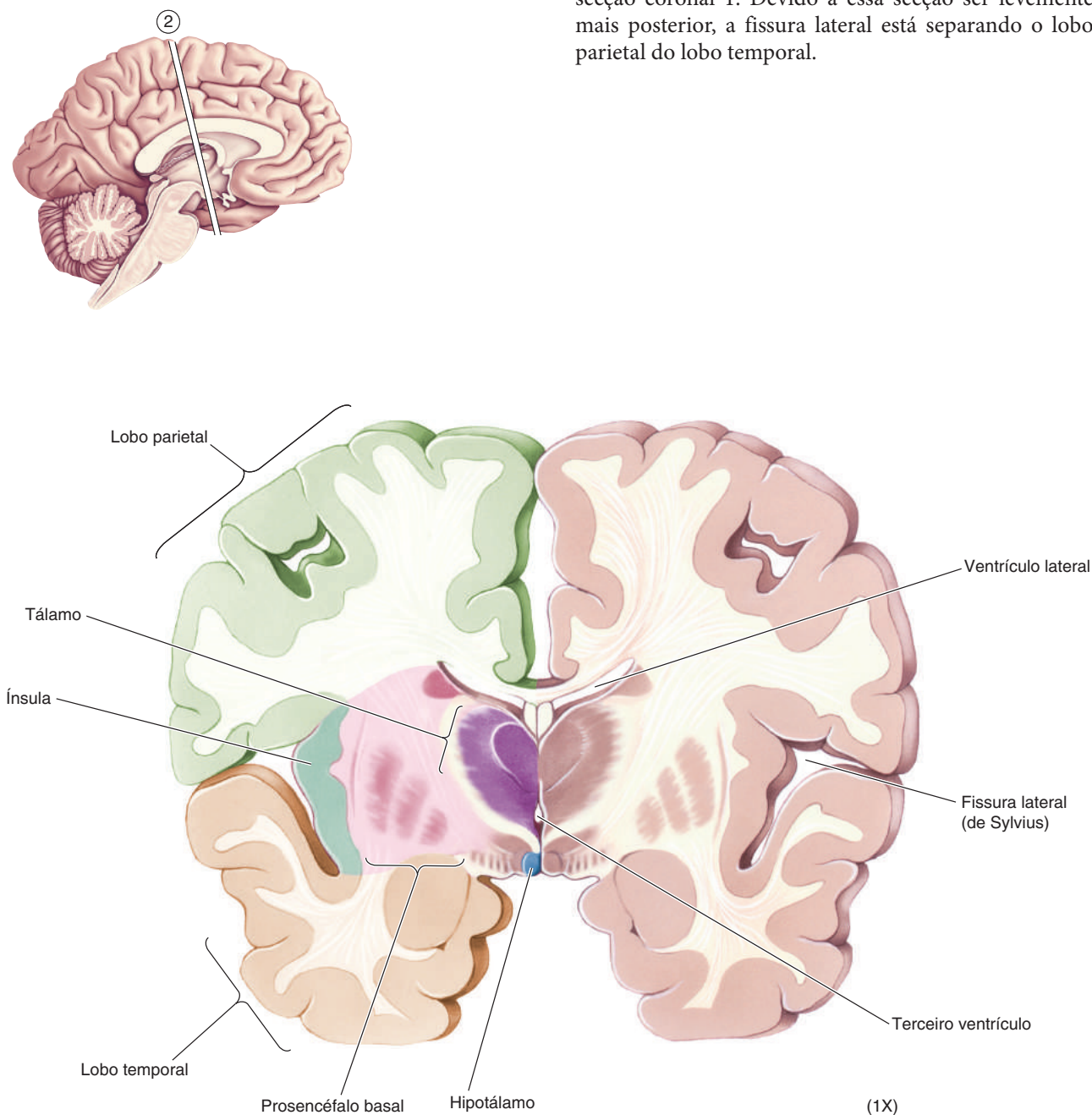
(b) Grupos Seleccionados de Células e Fibras.

Agora, examinaremos as estruturas do prosencéfalo em maior detalhe. Observe que a cápsula interna é um grande agrupamento de axônios que conecta a substância branca cortical com o tronco encefálico, ao passo que o corpo caloso é uma enorme comissura, constituída de axônios que conectam o córtex cerebral de ambos os hemisférios. O fórnice, mostrado anteriormente na visão mediana do encéfalo, aparece aqui em secção coronal, envolvendo a haste do ventrículo lateral. Os neurônios da área septal associada (do latim, *saeptum*, para “divisória”) aportam axônios ao fórnice e estão envolvidos no armazenamento da memória (Capítulo 24). Três agrupamentos neuronais importantes do telencéfalo basal também são indicados: o núcleo caudado, o putame e o globo pálido. Coletivamente, essas estruturas são chamadas de *núcleos da base* e constituem uma importante região dos sistemas encefálicos que controlam o movimento (Capítulo 14).

**Agrupamento de fibras****Agrupamentos celulares:**

Secção Coronal 2: Prosencéfalo no Nível do Tálamo Medial

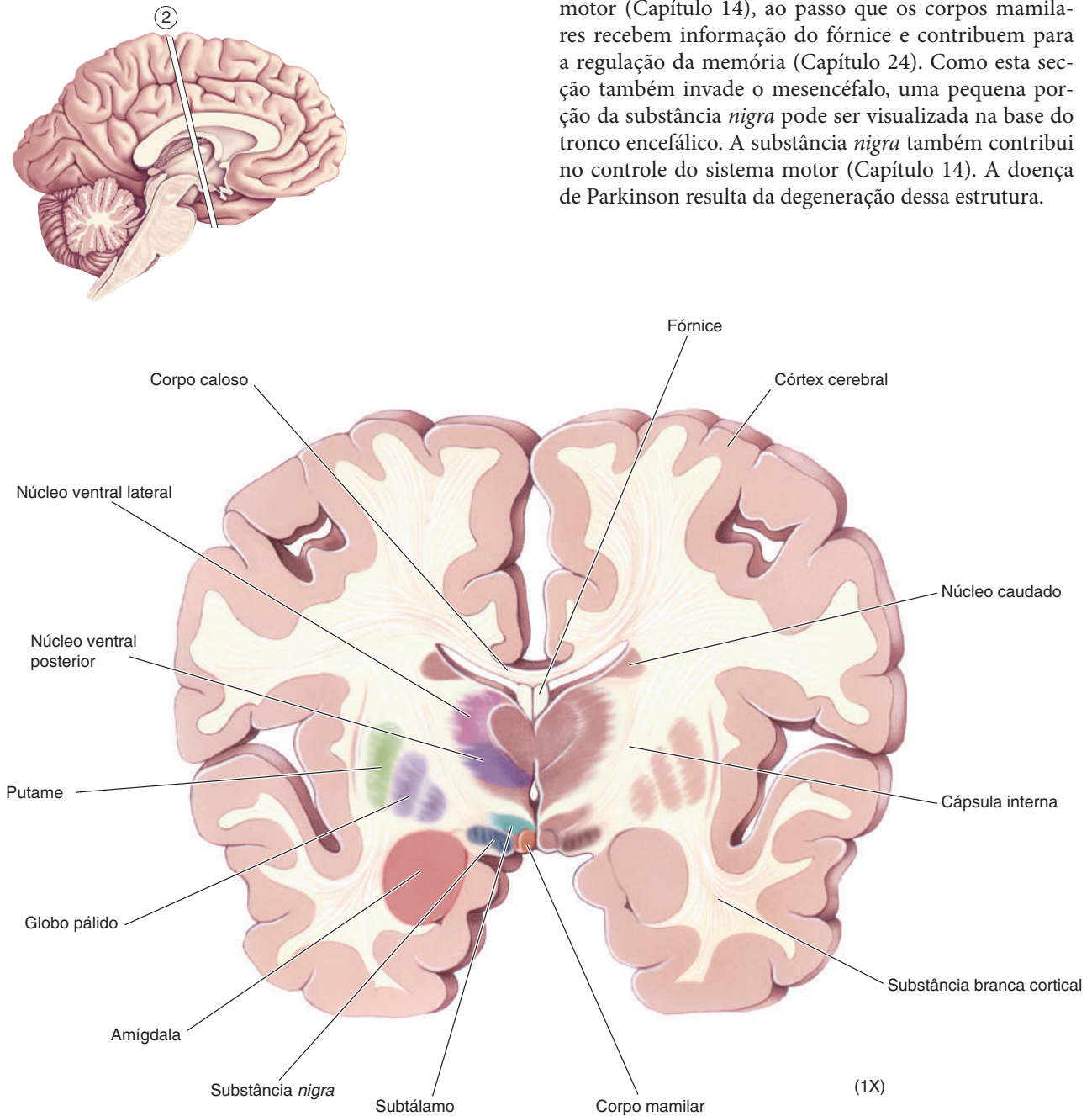
(a) Características Gerais. Quando se secciona um pouco mais caudalmente ao longo do neuroeixo, visualiza-se o tálamo (do grego para “câmara interna”) em formato de coração, envolvendo o pequeno terceiro ventrículo, localizado no centro do encéfalo. Ventralmente ao tálamo localiza-se o hipotálamo. O telencéfalo apresenta uma organização semelhante àquela mostrada na secção coronal 1. Devido a essa secção ser levemente mais posterior, a fissura lateral está separando o lobo parietal do lobo temporal.



(b) Grupos Seleccionados de Células e Fibras.

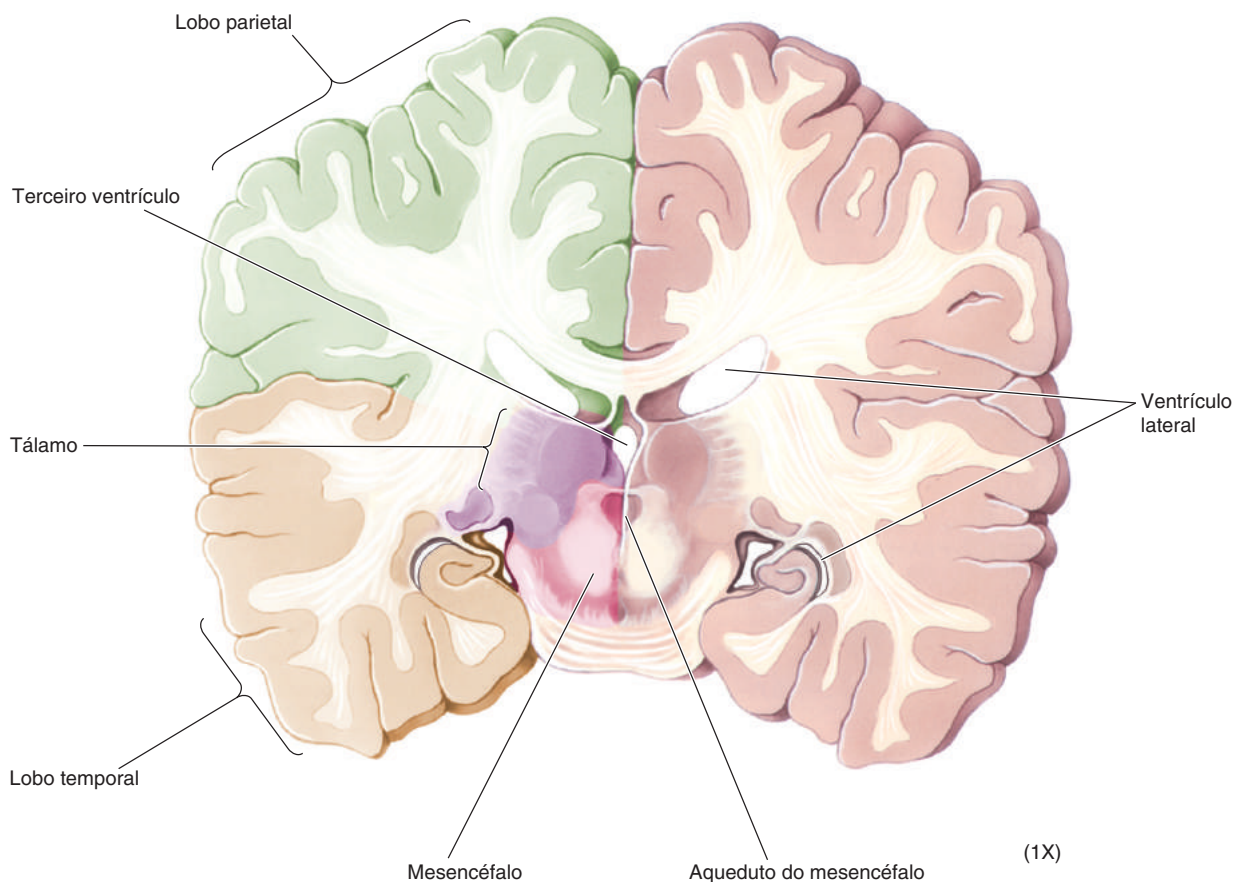
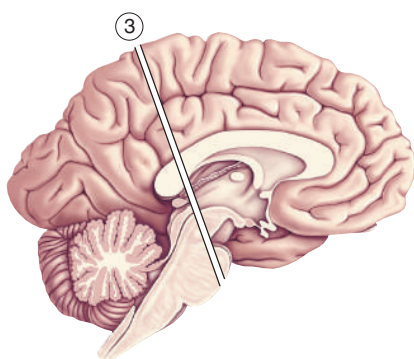
Vários agrupamentos importantes de células e de fibras aparecem neste nível do neuroeixo. Uma estrutura evidente no telencéfalo é a amígdala, que está envolvida na regulação da emoção (Capítulo 18) e da memória (Capítulo 24). Podemos ver que o tálamo se divide em núcleos, dois dos quais estão indicados: o núcleo ventral posterior e o núcleo ventral lateral.

O tálamo envia muitas aferências ao córtex cerebral, projetando axônios de diferentes núcleos para diferentes áreas do córtex. O núcleo ventral posterior é uma parte do sistema somatossensorial (Capítulo 12) e projeta-se ao giro pós-central do córtex. O núcleo ventral lateral e o núcleo ventral anterior (não mostrado) são partes do sistema motor (Capítulo 14) e projetam seus axônios ao córtex motor no giro pré-central. Abaixo do tálamo visualizam-se o subtálamo e os corpos mamilares do hipotálamo. O subtálamo faz parte do sistema motor (Capítulo 14), ao passo que os corpos mamilares recebem informação do fórnice e contribuem para a regulação da memória (Capítulo 24). Como esta secção também invade o mesencéfalo, uma pequena porção da substância *nigra* pode ser visualizada na base do tronco encefálico. A substância *nigra* também contribui no controle do sistema motor (Capítulo 14). A doença de Parkinson resulta da degeneração dessa estrutura.



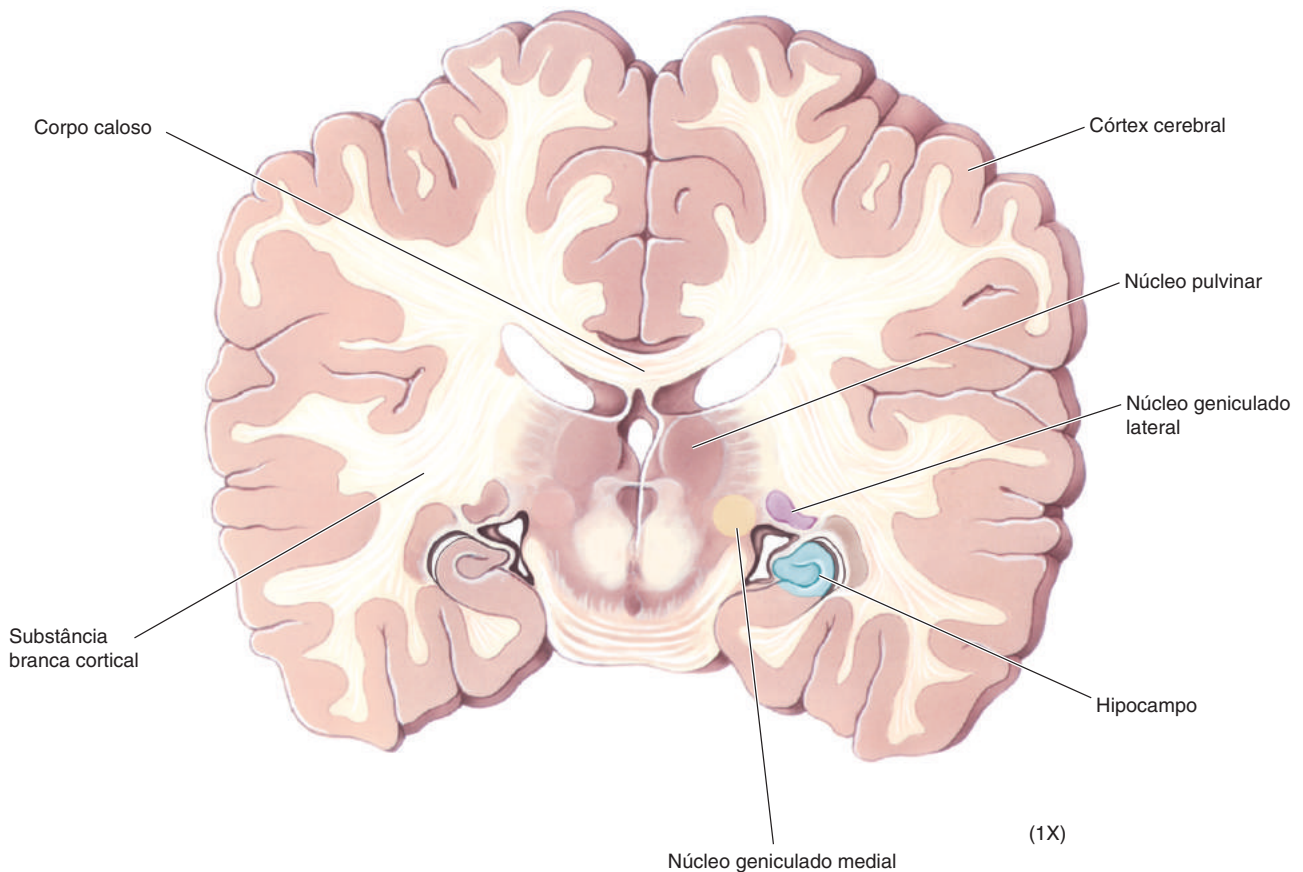
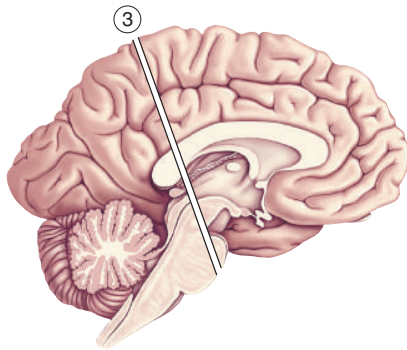
Secção Coronal 3: Prosencéfalo na Junção entre o Mesencéfalo e o Tálamo

(a) Características Gerais. O neuroeixo inclina-se de forma abrupta na região da junção entre o tálamo e o mesencéfalo. A secção coronal foi realizada no nível em que o terceiro ventrículo, no formato de uma lágrima, comunica-se com o aqueduto do mesencéfalo. Observe que a parte do encéfalo que envolve o terceiro ventrículo é o tálamo, e a que circunda o aqueduto, o mesencéfalo. Os ventrículos laterais de cada hemisfério aparecem duas vezes nesta secção. Você pode entender esta disposição se revisar a imagem do ventrículo na representação “de raios X”, mostrada anteriormente.



(b) Grupos Seleccionados de Células e Fibras.

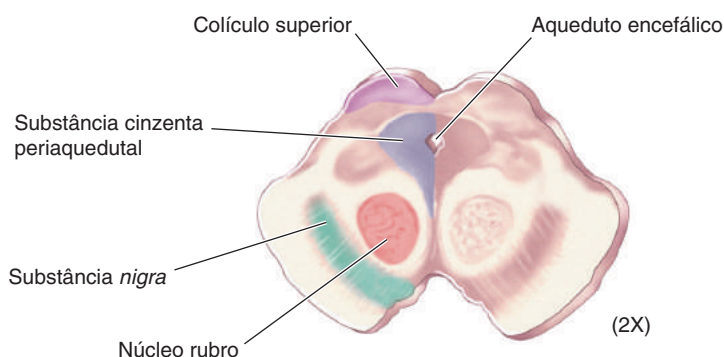
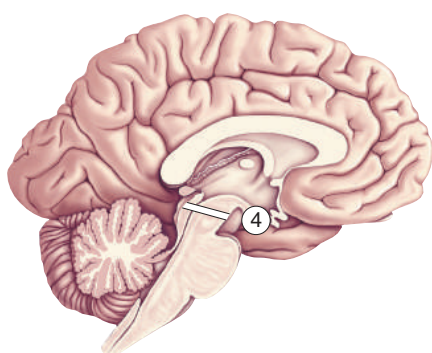
Observe que esta secção contém mais três núcleos importantes do tálamo: o núcleo pulvinar e os núcleos geniculado medial e geniculado lateral. O núcleo pulvinar está conectado com grande parte do córtex de associação e participa do controle da atenção (Capítulo 21). O núcleo geniculado lateral medeia a transmissão da informação ao córtex visual (Capítulo 10), ao passo que o núcleo geniculado medial transmite a informação ao córtex auditivo (Capítulo 11). Observe, também, a localização do hipocampo, uma forma relativamente simples do córtex cerebral que circunda o ventrículo lateral no lobo temporal. O hipocampo (do grego para “cavalo marinho”) desempenha um papel importante no aprendizado e na memória (Capítulos 24 e 25).



Secção Transversal 4: Mesencéfalo Rostral

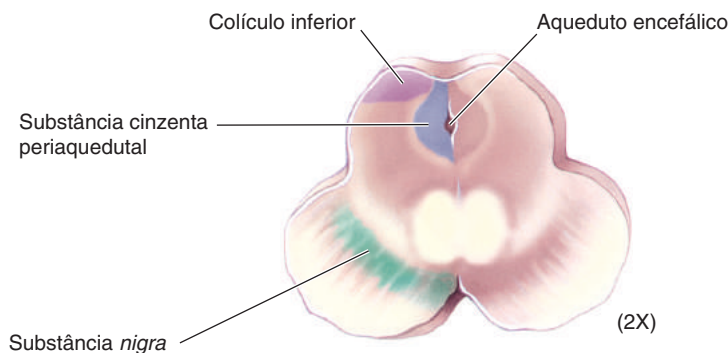
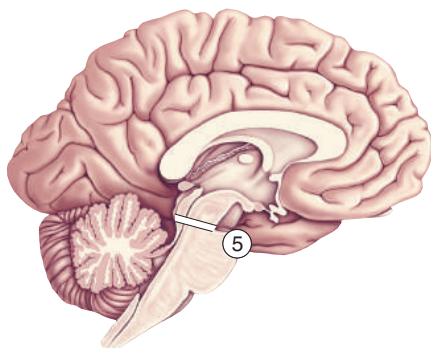
Estamos, agora, no mesencéfalo, uma parte do tronco encefálico. Observe que o plano de secção mudou seu ângulo em relação às secções no prosencéfalo, de modo que os cortes continuem perpendiculares ao neuróexio. O centro do mesencéfalo é o pequeno aqueduto do mesencéfalo (também chamado de aqueduto encefálico). O topo do mesencéfalo é chamado de *teto* (ou

tectum, em latim), o qual é constituído pelos colículos superiores pareados. Conforme foi discutido anteriormente, o colículo superior pertence ao sistema visual (Capítulo 10), e a substância *nigra* participa do sistema motor (Capítulo 14). O núcleo rubro também é uma estrutura que exerce um papel no controle motor (Capítulo 14), ao passo que a substância cinzenta periaquedutal é importante no controle da sensação somática da dor (Capítulo 12).



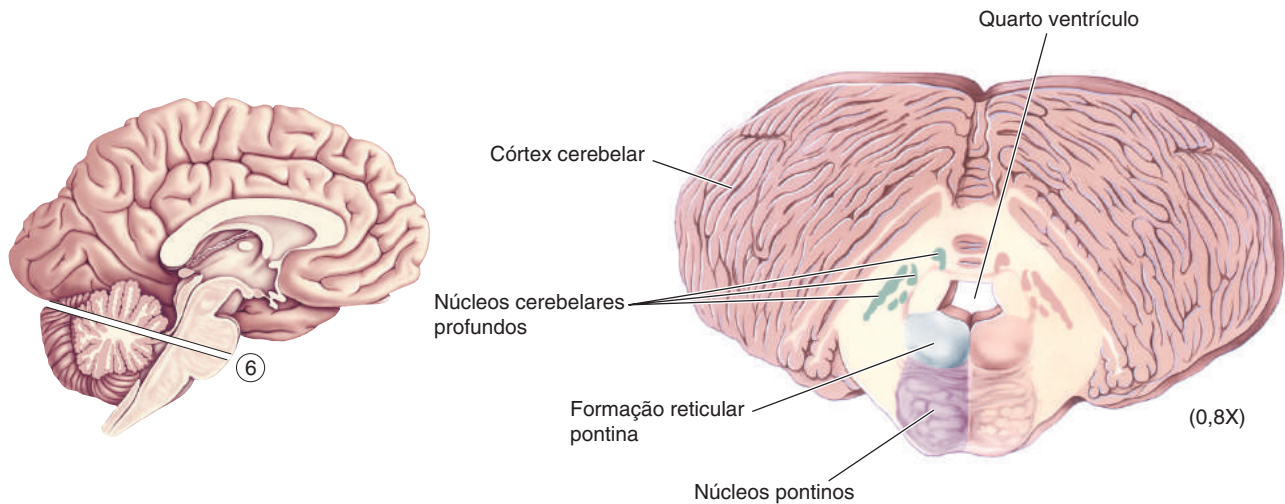
Secção Transversal 5: Mesencéfalo Caudal

O mesencéfalo caudal assemelha-se ao mesencéfalo rostral. No entanto, o teto neste nível é constituído pelos colículos inferiores (parte do sistema auditivo; Capítulo 11), e não pelos colículos superiores. Reveja a visão dorsal do tronco encefálico para entender como os colículos superiores e inferiores estão situados uns em relação aos outros.



Secção Transversal 6: Ponte e Cerebelo

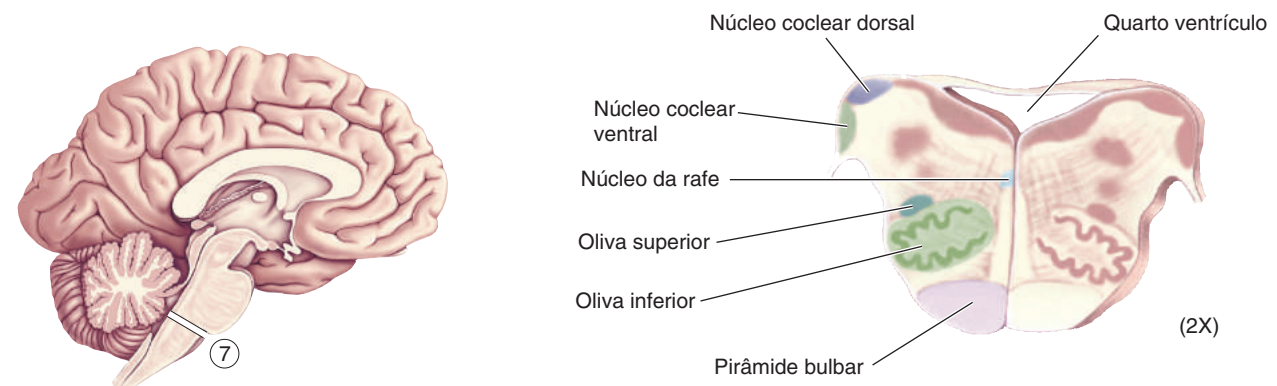
Esta secção mostra a ponte e o cerebelo, partes do rombencéfalo rostral que limitam o quarto ventrículo. Conforme mencionado, o cerebelo é importante para o controle do movimento. Muitas das aferências ao córtex cerebelar se originam dos núcleos pontinos, ao passo que as eferências do cerebelo derivam dos núcleos cerebelares profundos (Capítulo 14).



Secção Transversal 7: Bulbo Rostral

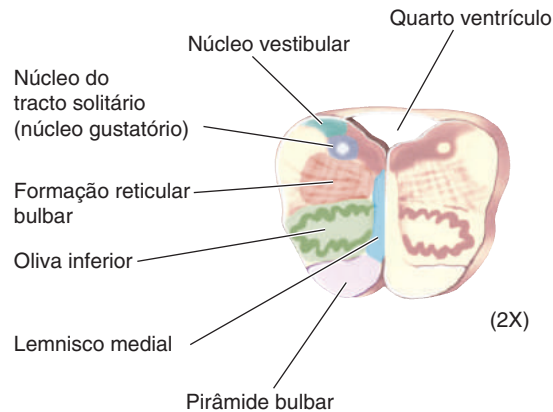
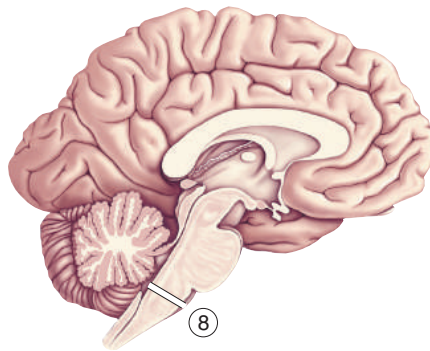
Avançando no sentido caudal do neuroeixo, o encéfalo que aparece envolvendo o quarto ventrículo é o bulbo (medula oblonga). O bulbo é uma região complexa do encéfalo. Analisaremos, aqui, somente aquelas estruturas cujas funções serão mencionadas posteriormente neste livro. No assoalho do bulbo estão localizadas as pirâmides bulbares, feixes calibrosos de axônios que descem do prosencéfalo em direção à medula espinhal. As pirâmides

contêm os tractos corticospinais, que estão envolvidos no controle do movimento voluntário (Capítulo 14). Vários núcleos importantes para o sistema auditivo também se encontram na porção rostral do bulbo: os núcleos cocleares dorsal e ventral e a oliva superior (Capítulo 11). Também estão indicados a oliva inferior, importante para o controle motor (Capítulo 14), e o núcleo da rafe, que participa na modulação da dor, do humor e da vigília (Capítulos 12, 19 e 22).



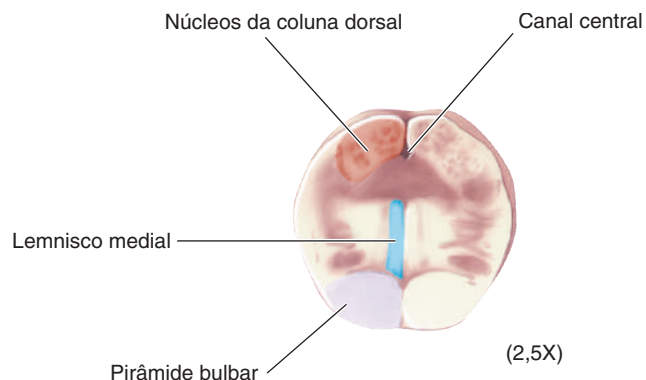
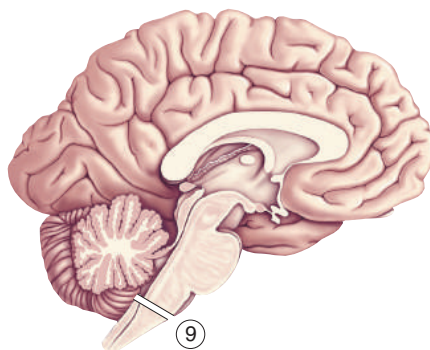
Secção Transversal 8: Bulbo Médio

O corte no meio do bulbo apresenta algumas das mesmas estruturas assinaladas na secção transversal 7. Observa-se, além destas, o lemnisco medial (do latim, *lemniscus*, para fita). Os axônios do lemnisco medial transmitem a



Secção Transversal 9: Junção entre o Bulbo e a Medula Espinhal

Assim que o bulbo desaparece nas secções transversais, e com ele o quarto ventrículo, o canal central começa a aparecer. Observe os núcleos da coluna dorsal, que



A MEDULA ESPINHAL

A Superfície Dorsal da Medula Espinhal e Os Nervos Espinhais

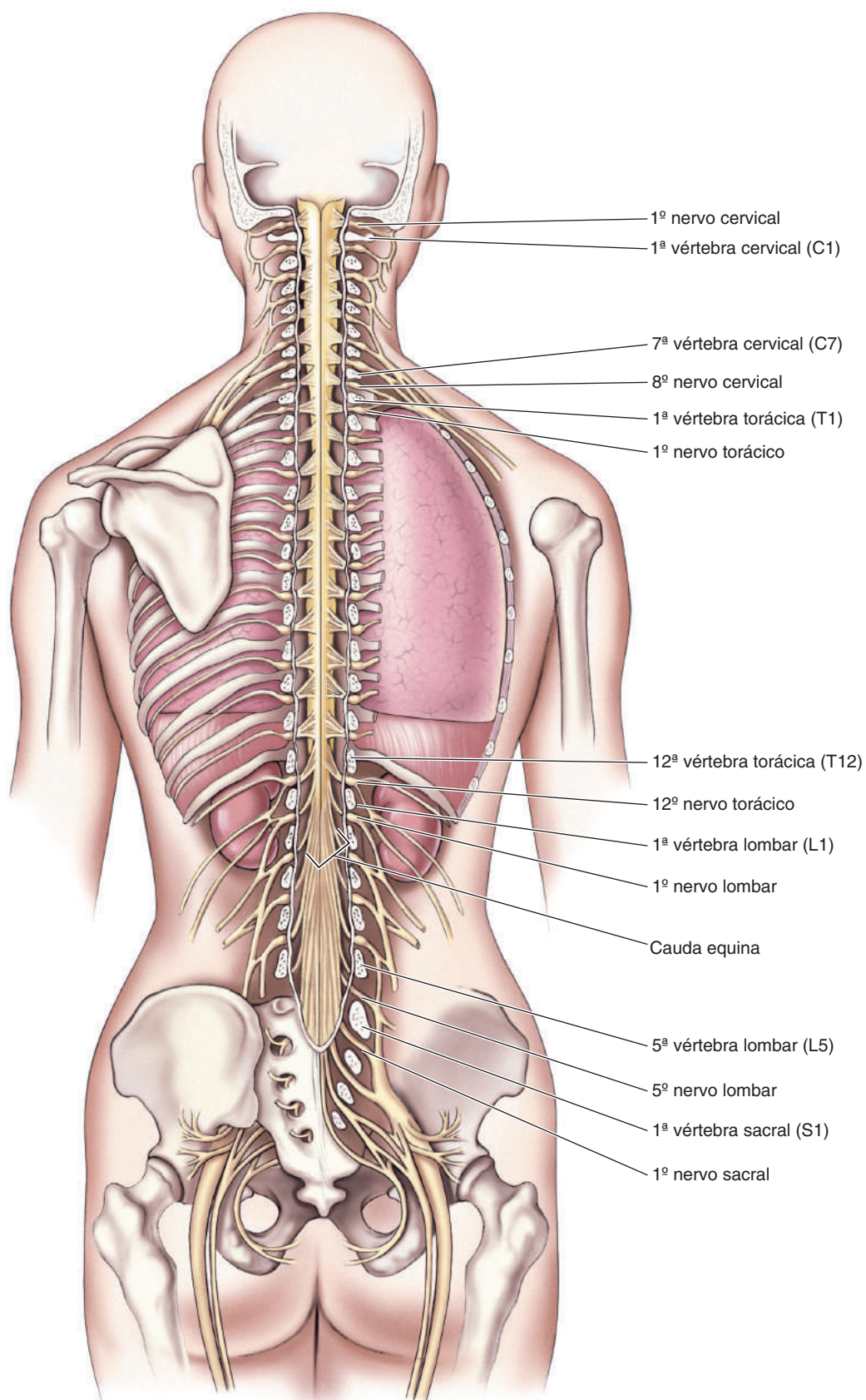
A medula espinhal encontra-se no interior da coluna vertebral. Os nervos espinhais, que constituem uma parte do sistema nervoso periférico somático (SNP), comunicam-se com a medula por meio dos forames intervertebrais. As vértebras são descritas de acordo com sua localização. Na região do pescoço (cervical), elas são denominadas *vértebras cervicais* e são numeradas de C1 a C7. As vértebras articuladas às costelas são chamadas de *vértebras torácicas* e são numeradas de T1 a T12.

informação somatossensorial ao tálamo (Capítulo 12). O núcleo gustatório, uma parte do núcleo do tracto solitário, transmite as sensações gustatórias (Capítulo 8). Os núcleos vestibulares estão envolvidos no sentido do equilíbrio (Capítulo 11).

recebem a informação somatossensorial da medula espinhal (Capítulo 12). Os axônios originados de neurônios do núcleo da coluna dorsal cruzam (decussam) para o lado oposto do encéfalo e ascendem pelo lemnisco medial até o tálamo.

As cinco vértebras inferiores são denominadas *lombares*, ao passo que aquelas localizadas na área pélvica são chamadas de *sacrais*.

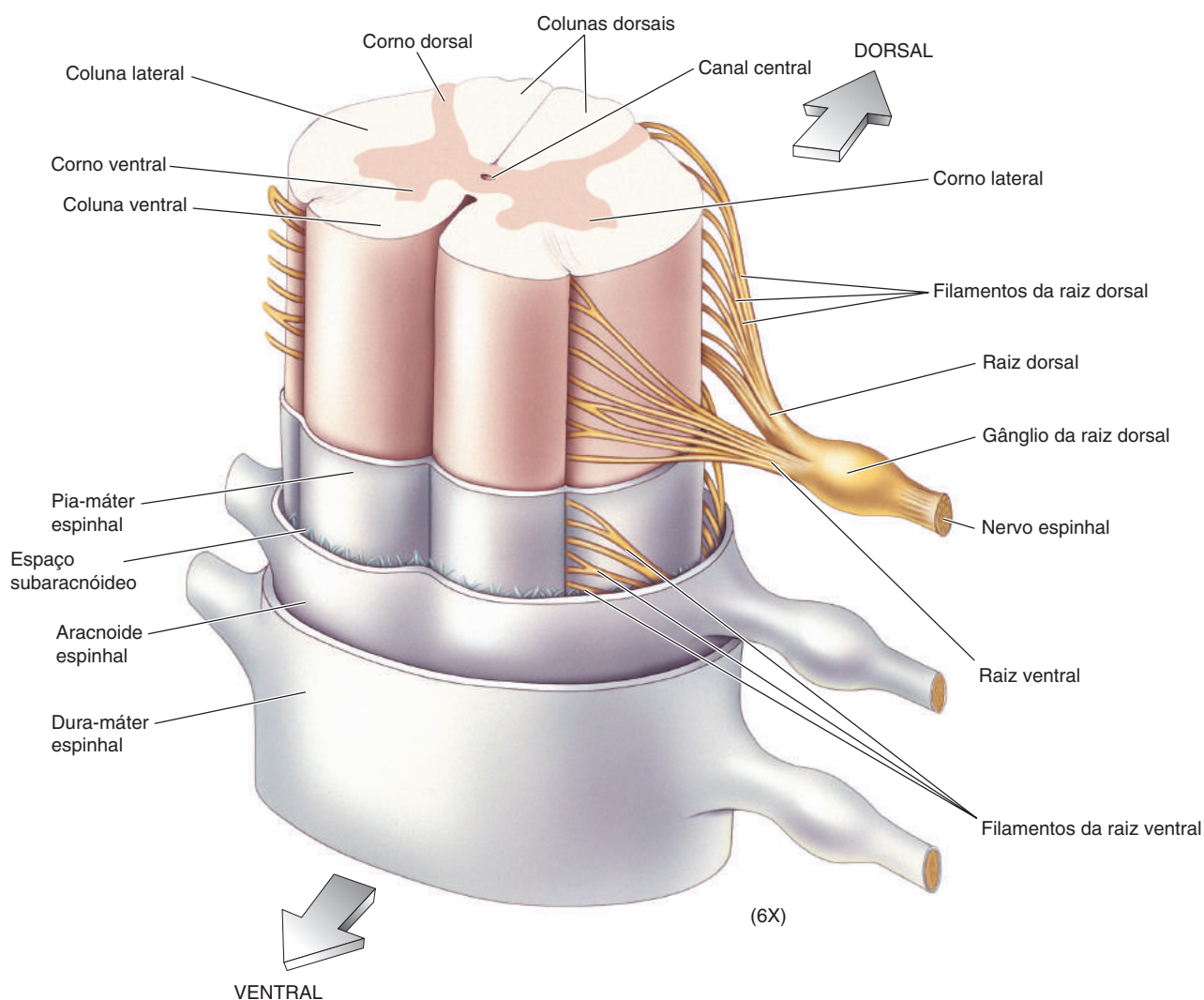
Observe que os nervos espinhais e os segmentos da medula espinhal a eles associados adotam o nome das vértebras (observe como os oito nervos cervicais associam-se às sete vértebras cervicais). Observe, também, que a medula espinhal humana adulta termina no nível da terceira vértebra lombar. Esta disparidade surge porque a medula espinhal não cresce após o nascimento, ao passo que a coluna vertebral, sim. Os feixes dos nervos espinhais que descem por dentro da coluna vertebral lombar e sacral são chamados de *cauda equina*.



Superfície Ventrolateral

Esta imagem mostra como os nervos espinhais se implantam na medula espinhal e como as meninges estão organizadas. Quando o nervo atravessa o forame intervertebral, ele divide-se em duas raízes. A raiz dorsal transporta os axônios sensoriais cujos corpos celulares se localizam nos gânglios das raízes dorsais. A raiz ventral transporta axônios motores que emergem da substância cinzenta da medula espinhal ventral. A região central da medula espinhal, em forma de borboleta, é a substância cinzenta formada pelos

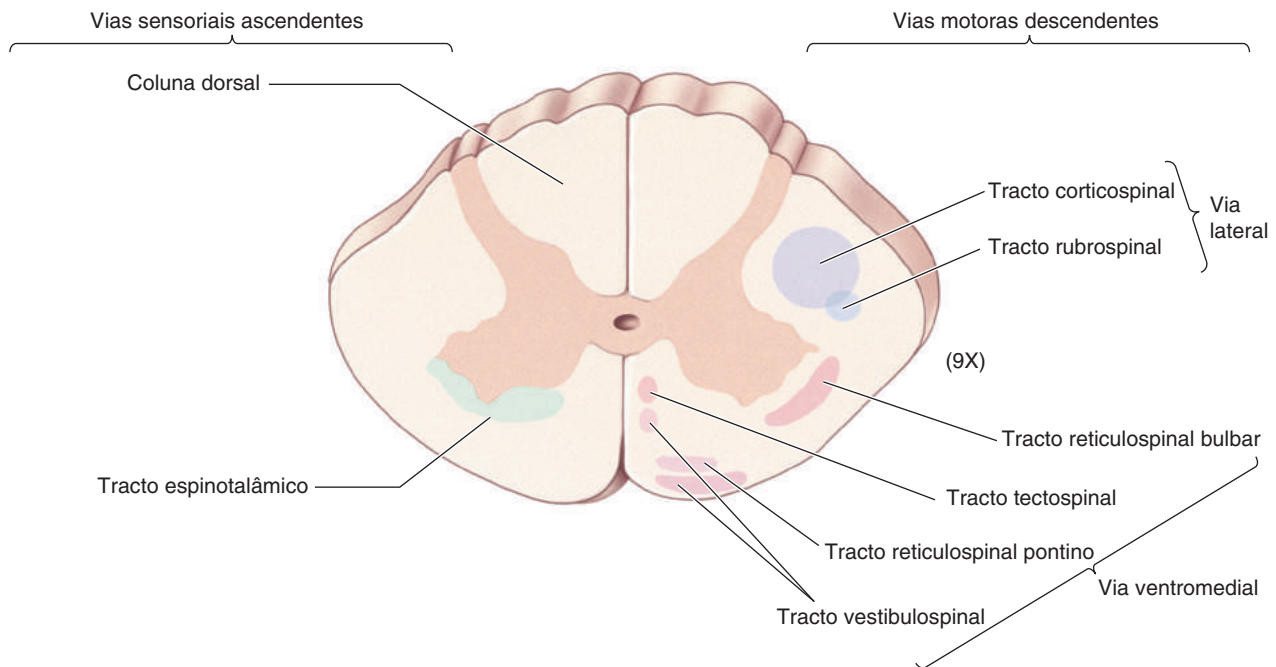
corpos celulares neuronais. A substância cinzenta divide-se nos cornos dorsais, laterais e ventrais. Observe como a organização das substâncias cinzenta e branca da medula espinhal difere da organização encontrada no prosencéfalo. No prosencéfalo, a substância cinzenta envolve a substância branca; na medula espinhal é o contrário. A espessa camada de substância branca contém axônios longos que percorrem a medula no sentido ascendente e descendente, dividindo-a em três colunas: as colunas dorsais, laterais e ventrais.



Anatomia da Secção Transversal

A ilustração mostra alguns dos tractos de axónios importantes que percorrem a medula espinhal nos sentidos ascendente ou descendente. No lado esquerdo estão indicadas as vias sensoriais ascendentes principais. Observe que a coluna dorsal consiste somente de axónios sensoriais que ascendem ao encéfalo. Essa via é importante para a percepção consciente do tato. O tracto espinotalâmico transmite informação sobre os estímulos dolorosos e da temperatura. O sistema somatossensorial é tratado no Capítulo 12. No lado direito estão

alguns dos tractos descendentes importantes para o controle do movimento (Capítulo 14). Os nomes dos tractos descrevem acuradamente a sua origem e o local em que terminam (p. ex., o tracto vestibulospinal origina-se nos núcleos vestibulares no bulbo e termina na medula espinhal). Observe que os tractos descendentes contribuem para duas vias: as vias lateral e ventromedial. A via lateral transmite os comandos para os movimentos voluntários, sobretudo das extremidades. A via ventromedial participa principalmente na manutenção da postura e de certos movimentos reflexos.

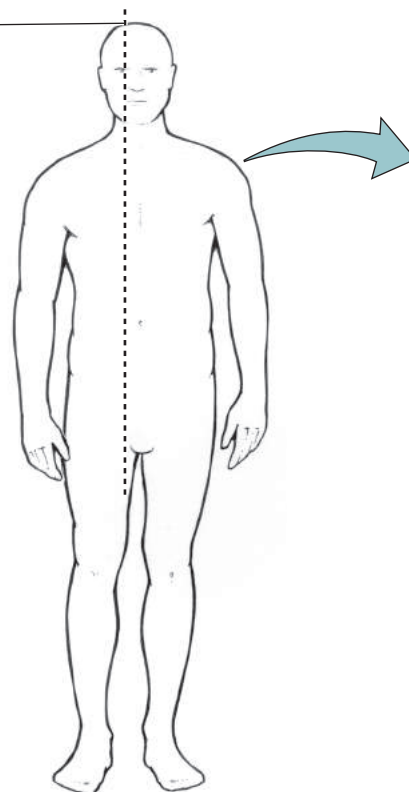


O SISTEMA NERVOSO VISCERAL

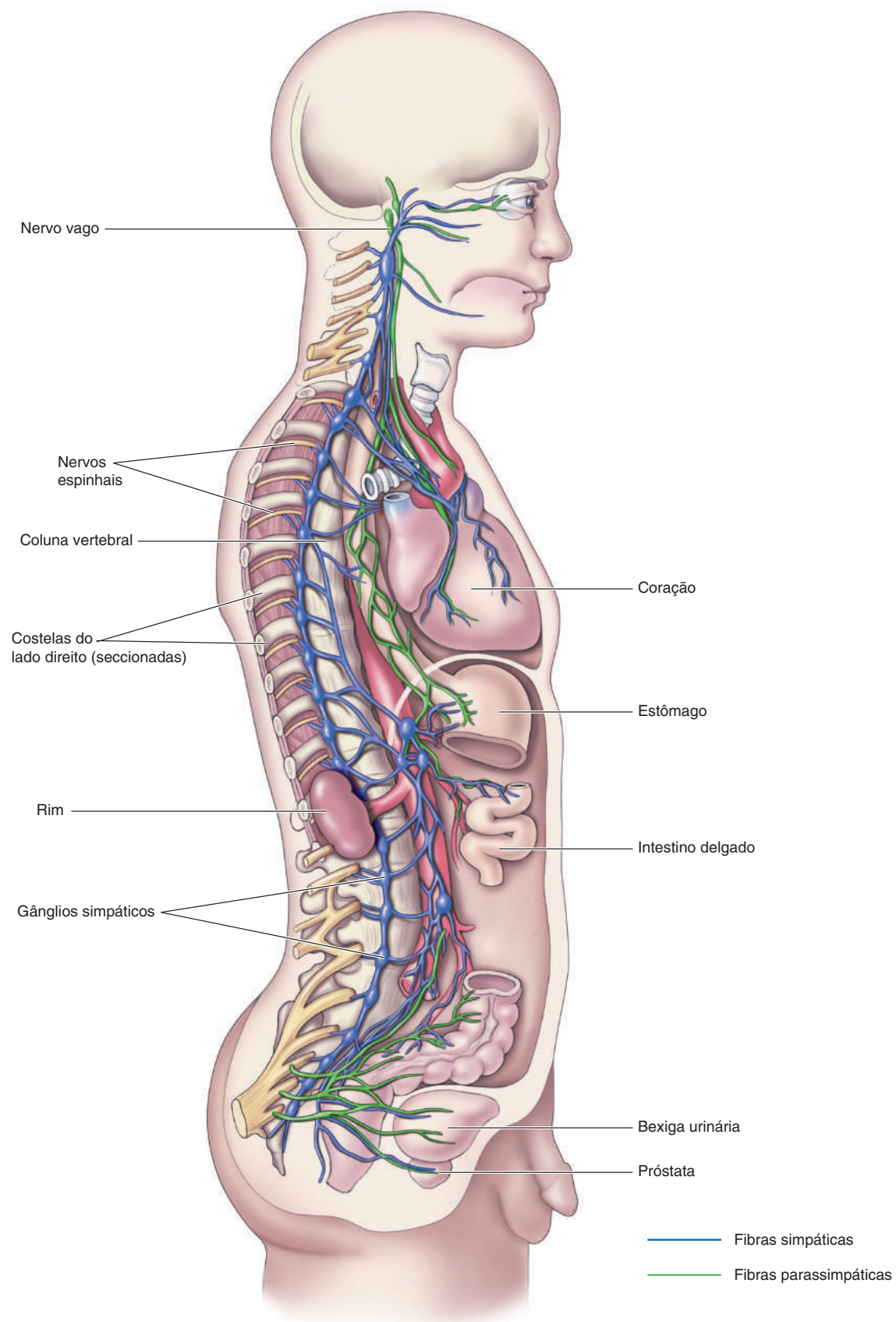
Além do SNP somático, que está predominantemente envolvido no controle dos movimentos voluntários e das sensações conscientes provenientes da pele, existe o SNP visceral ou neurovegetativo, destinado à regulação dos órgãos internos, das glândulas e da vascularização. Como essa regulação ocorre de forma automática e não é controlada diretamente pela consciência, este sistema é frequentemente denominado *sistema nervoso autônomo*. Como esse sistema possui três divisões importantes, chamadas de simpática, parassimpática e entérica, empregaremos expressões como sistema simpático/parassimpático/entérico, conforme o caso.*

A ilustração mostra a cavidade corporal quando se secciona o corpo sagitalmente no nível do olho. Observe a coluna vertebral, que é envolvida por uma parede espessa de tecido conjuntivo. Os nervos espinhais podem ser vistos emergindo da coluna. Observe que a divisão simpática é constituída por uma cadeia de gânglios que se estende ao longo da coluna vertebral. Esses gânglios se comunicam com os nervos espinhais, um com o outro e com um grande número de órgãos internos. A divisão parassimpática está organizada de maneira muito diferente. A maior parte da inervação parassimpática às vísceras origina-se do nervo vago, um dos nervos cranianos que emergem do bulbo. A outra fonte importante de fibras parassimpáticas são os nervos espinhais sacrais. (A organização funcional do sistema nervoso visceral é discutida no Capítulo 15.)

Plano de
secção



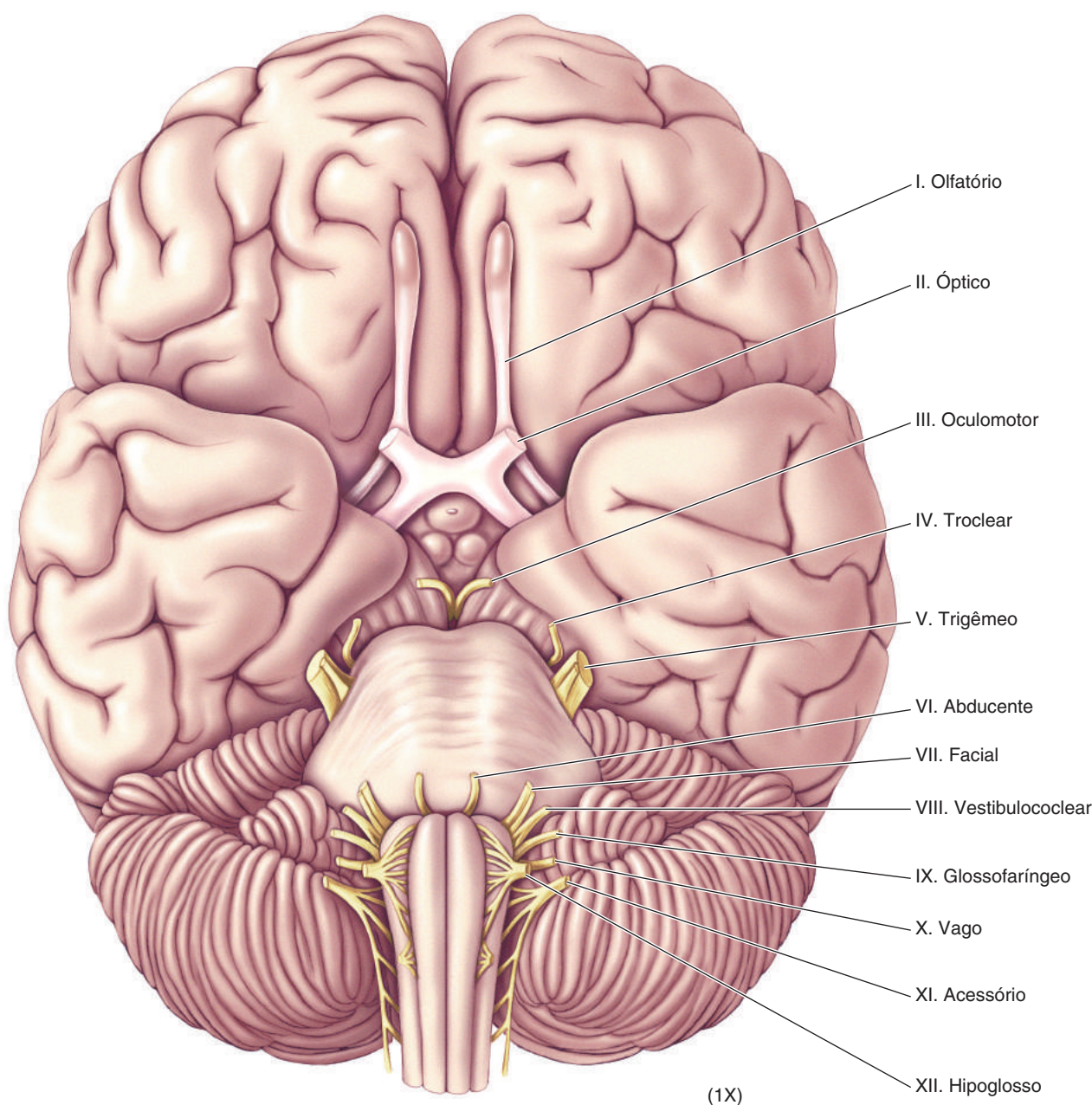
* N. de T. Para mais detalhes, leia a nota na página 531 do Capítulo 15.



OS NERVOS CRANIANOS

Doze pares de nervos cranianos emergem da base do encéfalo. Os primeiros dois “nervos” são, na verdade, parte do SNC e transmitem o olfato e a visão. Os demais são similares aos nervos espinhais quanto ao fato de conterem axônios do SNP. Entretanto, como mostra a ilustração, um único nervo possui, comumente, fibras com diferentes funções. O conhecimento dos nervos e de suas diversas funções tem

muito valor como auxílio no diagnóstico de diferentes distúrbios neurológicos. É importante reconhecer que os nervos cranianos possuem núcleos associados a estes no mesencéfalo, na ponte e no bulbo. Por exemplo, os núcleos coclear e vestibular recebem informação do nervo craniano VIII. Contudo, a maioria dos núcleos de nervos cranianos não está ilustrada ou indicada nas secções transversais do encéfalo, uma vez que suas funções não são discutidas explicitamente neste livro.



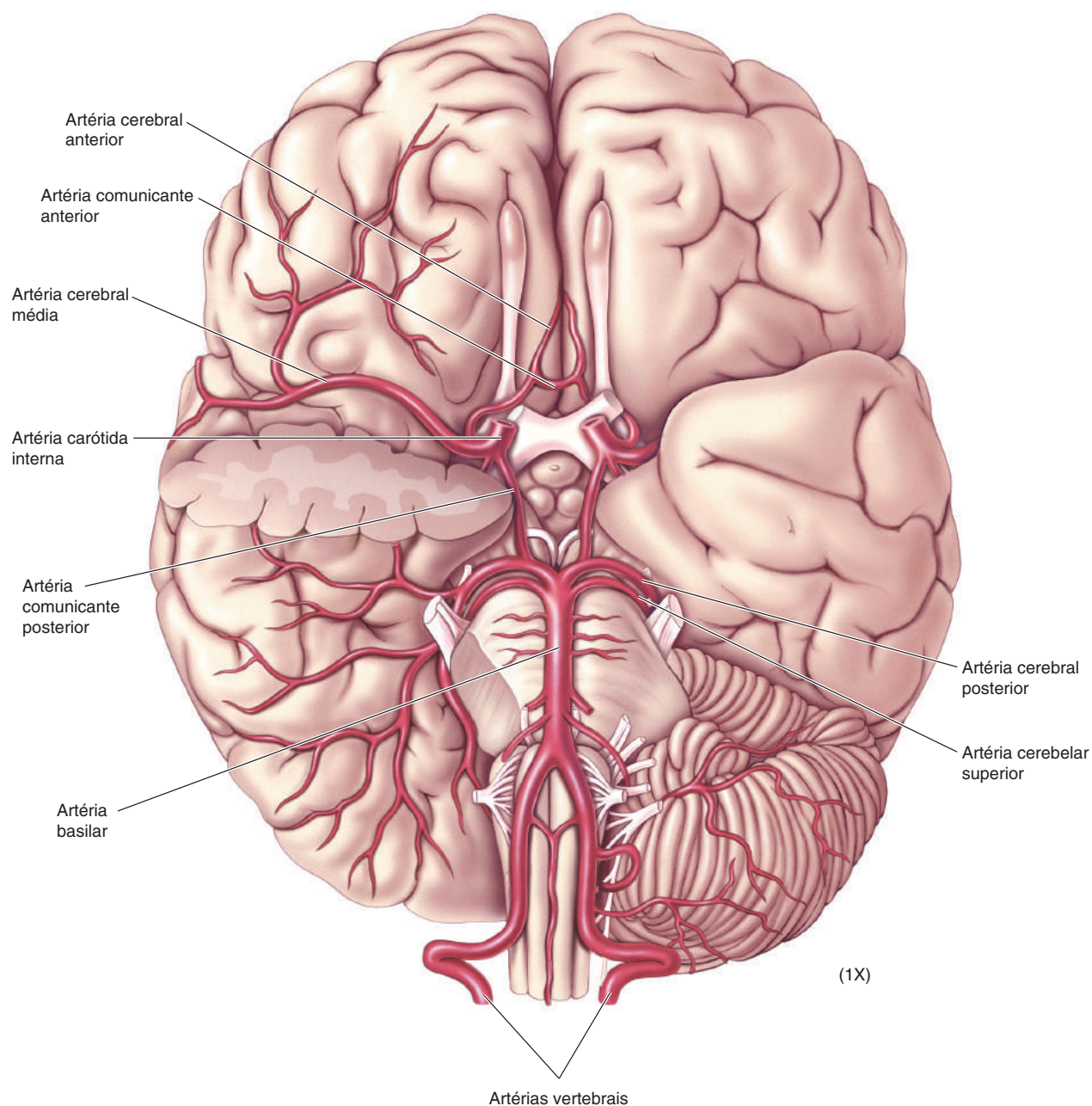
NÚMERO E NOME DO NERVO	TIPOS DE AXÔNIOS	FUNÇÕES MAIS IMPORTANTES
I. Olfatório	Sensorial especial	Sensação do olfato
II. Óptico	Sensorial especial	Sensação da visão
III. Oculomotor	Motor somático Motor visceral	Movimentos dos olhos e das pálpebras Controle parassimpático do tamanho da pupila
IV. Troclear	Motor somático	Movimentos oculares
V. Trigêmeo	Somatossensorial Motor somático	Sensação do tato da face Movimentos dos músculos mastigatórios
VI. Abducente	Motor somático	Movimentos oculares
VII. Facial	Motor somático Somatossensorial Sensorial especial Motor visceral	Movimentos dos músculos da expressão facial Sensação da gustação nos 2/3 anteriores da língua
VIII. Vestibulococlear	Sensorial especial	Sensação da audição e do equilíbrio
IX. Glossofaríngeo	Motor somático Motor visceral Sensorial especial Sensorial visceral	Movimento dos músculos da garganta (orofaringe) Controle parassimpático das glândulas salivares Sensação da gustação no 1/3 posterior da língua Detecção de alterações na pressão arterial na aorta
X. Vago	Motor visceral Sensorial visceral Motor somático	Controle parassimpático do coração, dos pulmões e dos órgãos abdominais Sensação de dor associada às vísceras Movimento dos músculos da garganta (orofaringe)
XI. Acessório	Motor somático	Movimento dos músculos da garganta e do pescoço
XII. Hipoglosso	Motor somático	Movimentos da língua

APORTE VASCULAR AO ENCÉFALO

Visão Ventral

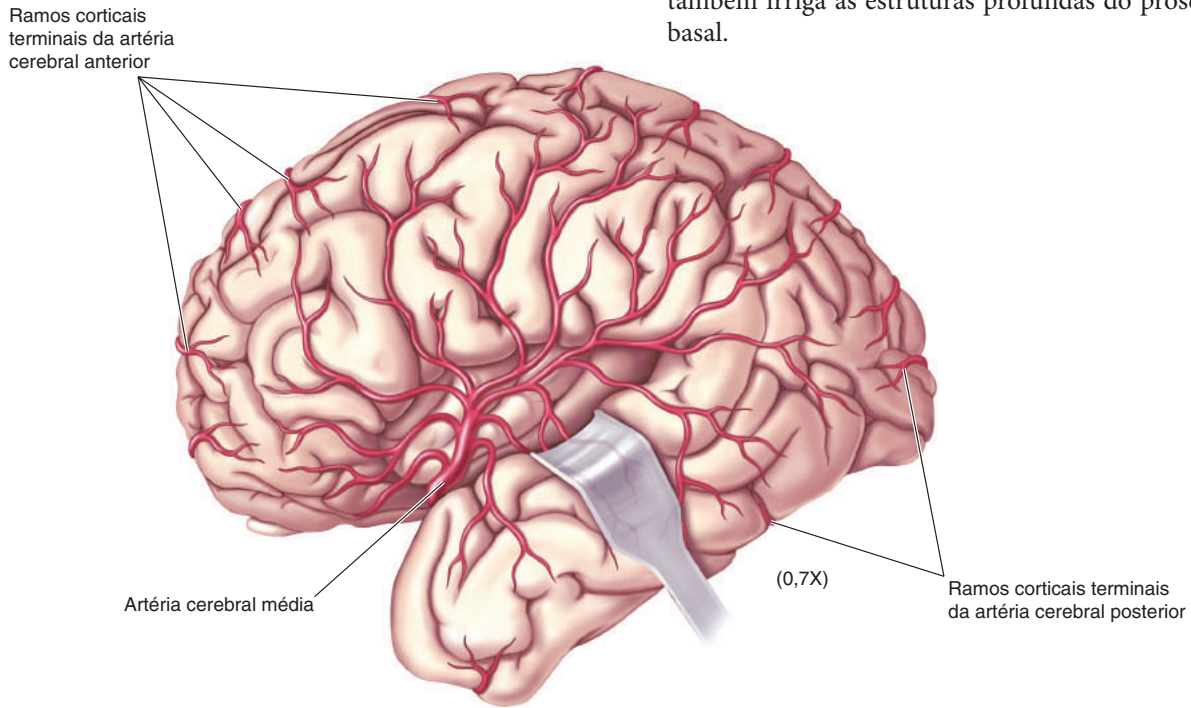
Dois pares de artérias fornecem sangue ao encéfalo: as artérias vertebrais e as artérias carótidas internas. As artérias vertebrais convergem próximo à base da ponte para formar a única artéria basilar. No nível do mesencéfalo, a artéria basilar ramifica-se em artérias cerebelares superiores direita e esquerda e artérias cerebrais posteriores direita e esquerda. Observe que as artérias cerebrais

posteriores enviam ramos, chamados de *artérias comunicantes posteriores*, que se conectam com as carótidas internas. As carótidas internas ramificam-se para formar as artérias cerebrais médias e as artérias cerebrais anteriores. As artérias cerebrais anteriores de cada lado estão conectadas pela artéria comunicante anterior. Assim, forma-se um anel de conexão entre as artérias na base do encéfalo, formado pelas artérias cerebrais e comunicantes posteriores, as carótidas internas e as artérias cerebrais e comunicantes anteriores. Este anel é chamado de *círculo arterial do cérebro* (ou *polígono de Willis*).



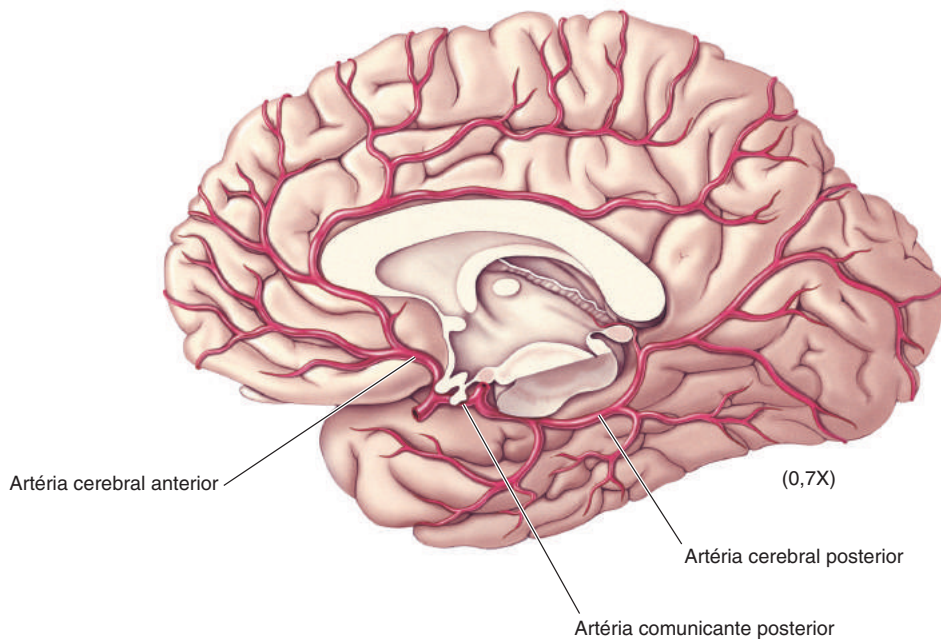
Visão Lateral

Observe que a maior parte da superfície lateral do cérebro é suprida pela artéria cerebral média. Essa artéria também irriga as estruturas profundas do prosencéfalo basal.



Visão Medial (Tronco Encefálico Removido)

A maior parte da parede medial dos hemisférios cerebrais é irrigada pela artéria cerebral anterior. A artéria cerebral posterior irriga a parede medial do lobo occipital e a parte inferior do lobo temporal.

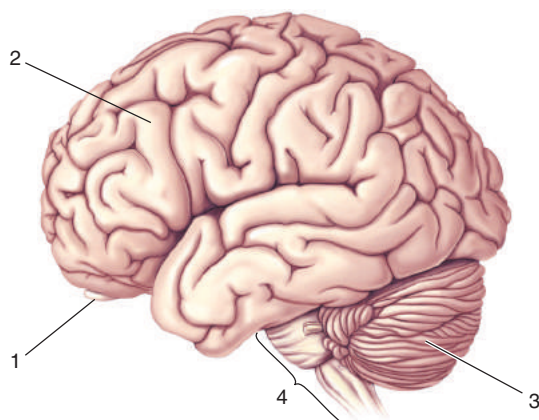


AUTOAVALIAÇÃO

Esta revisão na forma de um livro de exercícios foi desenvolvida para auxiliar no seu aprendizado sobre a neuroanatomia que foi apresentada. Reproduzimos, aqui, as imagens do Guia; entretanto, no lugar de legendas apontando para estruturas de interesse, estão linhas indicativas numeradas (crescentes no sentido horário). Teste seus conhecimentos, preenchendo com os nomes apropriados nos espaços correspondentes. Para revisar o que você aprendeu, questione-se, ocultando os nomes com sua mão. A experiência tem mostrado que essa técnica facilita muito o aprendizado e a memorização dos termos anatômicos. O domínio do vocabulário de neuroanatomia será útil a você enquanto aprende sobre a organização funcional do encéfalo no restante do livro.

Superfície Lateral do Encéfalo

(a) Características Gerais



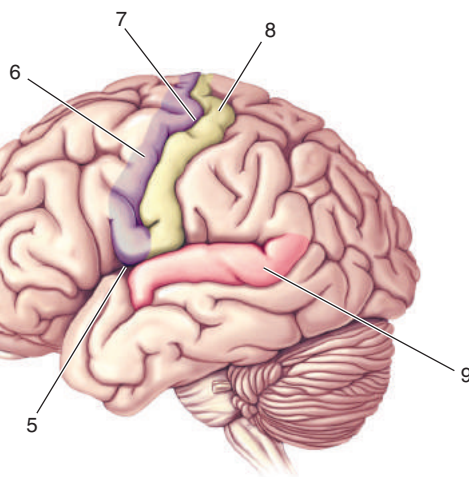
1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

(b) Seleção de Giros, Sulcos e Fissuras



5. _____

6. _____

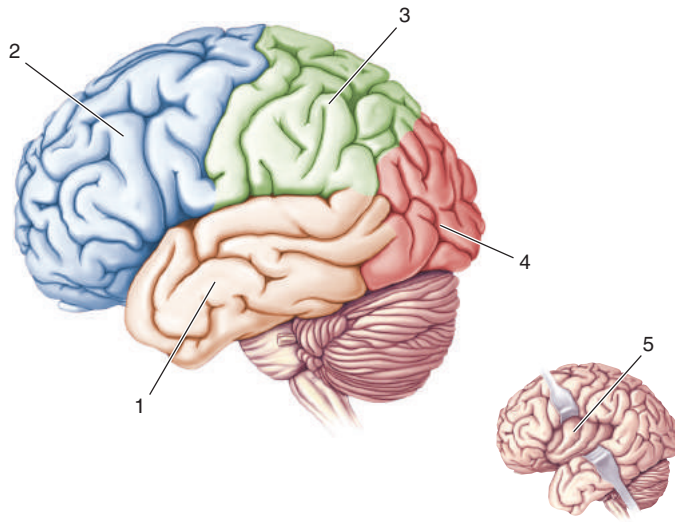
7. _____

8. _____

9. _____

Superfície Lateral do Encéfalo

(c) Lobos Cerebrais e a Ínsula



1. _____

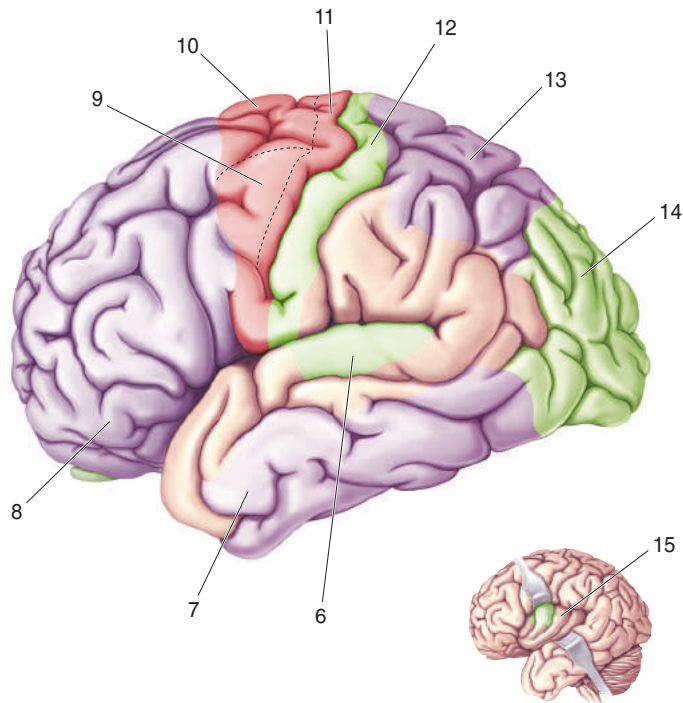
2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

(d) Principais Áreas Corticais Sensoriais, Motoras e Associativas



6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

11. _____

12. _____

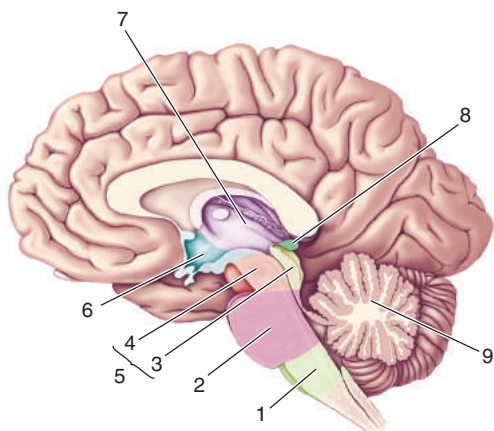
13. _____

14. _____

15. _____

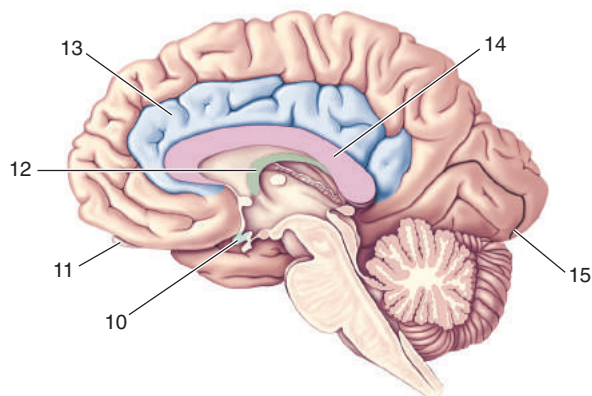
Superfície Mediana do Encéfalo

(a) Estruturas do Tronco Encefálico

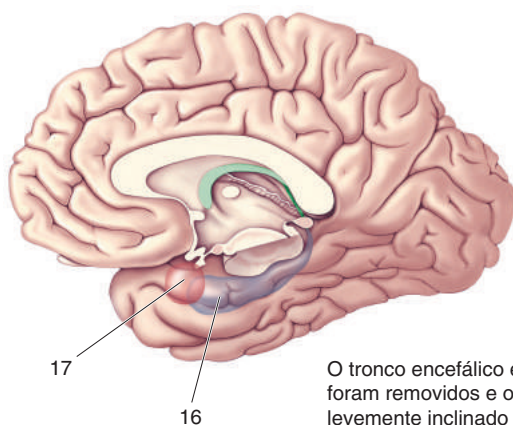


1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

(b) Estruturas do Prosencéfalo



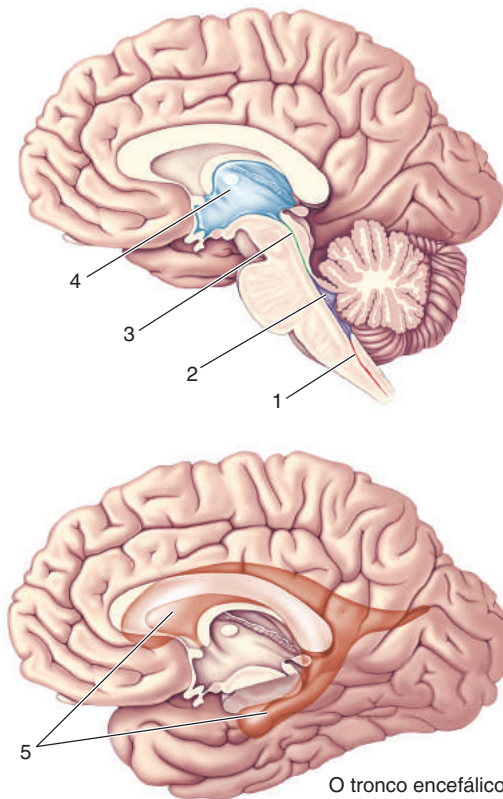
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____



O tronco encefálico e o cerebelo foram removidos e o encéfalo foi levemente inclinado

Superfície Mediana do Encéfalo

(a) Ventrículos



O tronco encefálico e o cerebelo foram removidos e o encéfalo foi levemente inclinado

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

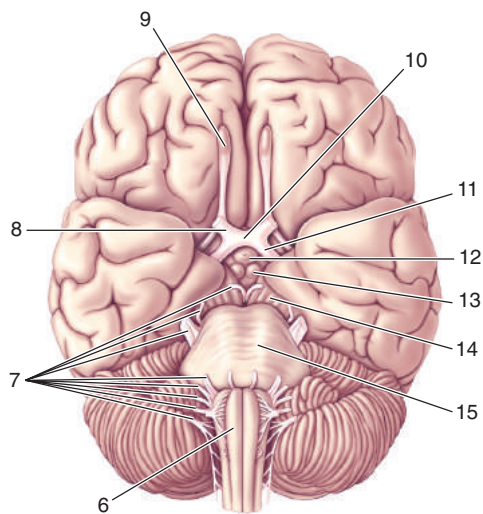
11. _____

12. _____

13. _____

14. _____

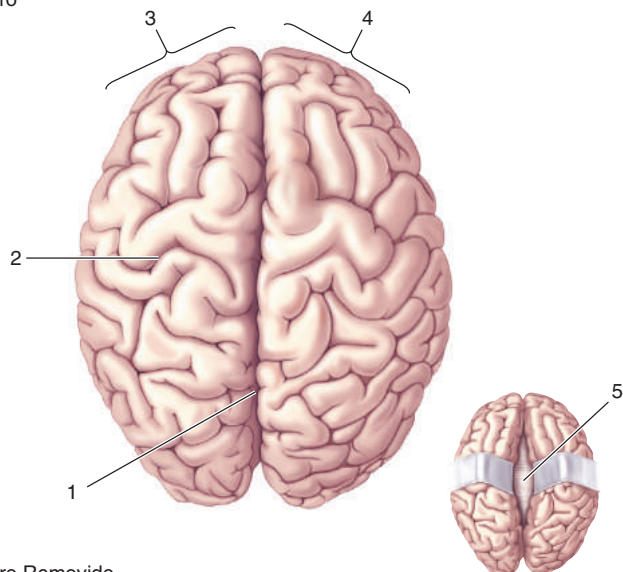
15. _____

Superfície Ventral do Encéfalo

15. _____

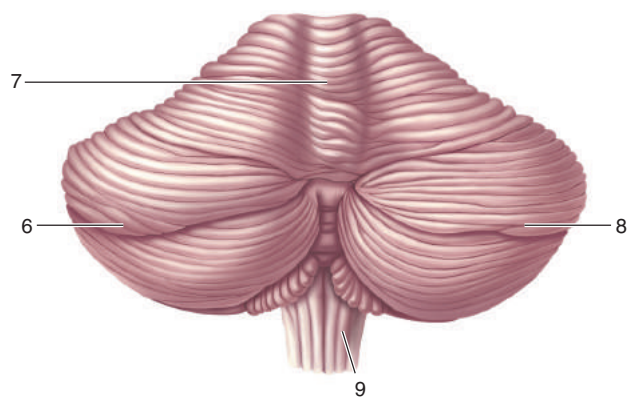
Superfície Dorsal do Encéfalo

(a) Cérebro



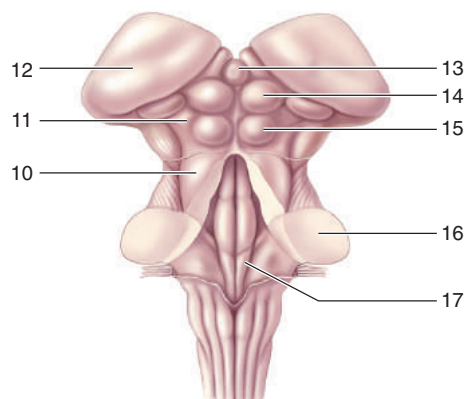
1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

(b) Cérebro Removido

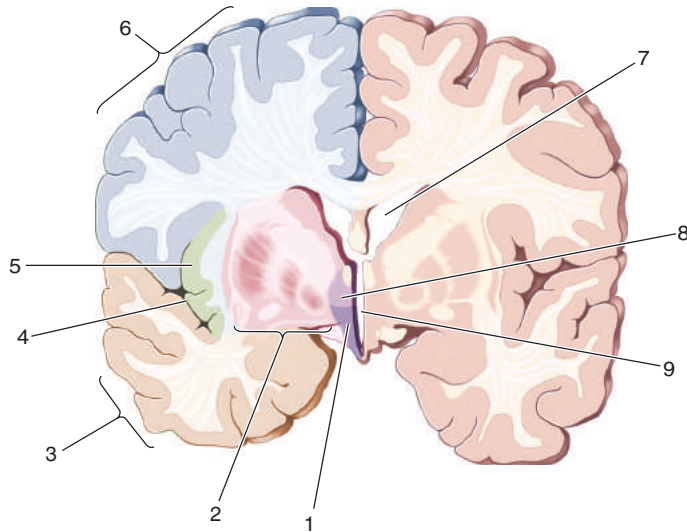


6. _____
7. _____
8. _____
9. _____

(c) Cérebro e Cerebelo Removidos



10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____

Prosencéfalo na Junção entre o Tálamo e o Telencéfalo**(a) Características Gerais**

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

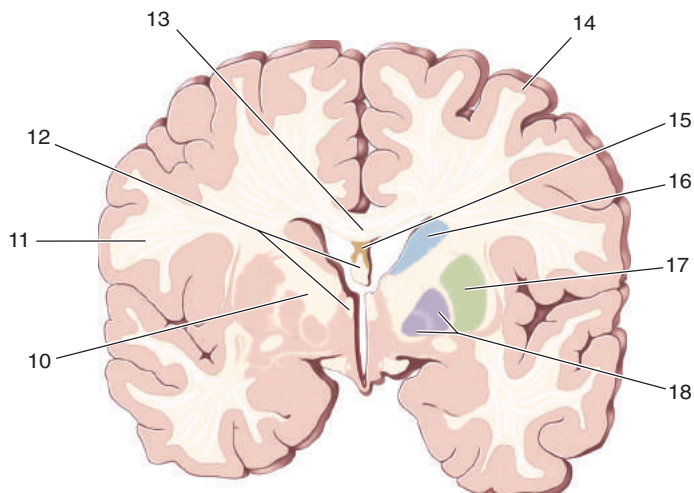
5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

(b) Grupos Seleccionados de Células e Fibras

10. _____

11. _____

12. _____

13. _____

14. _____

15. _____

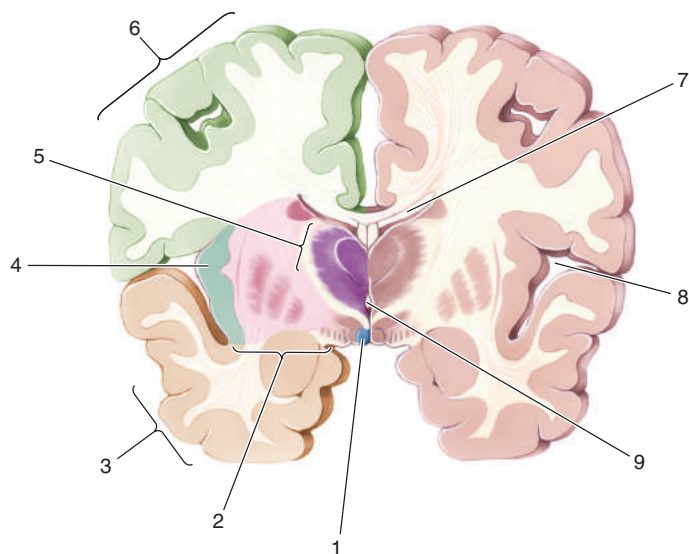
16. _____

17. _____

18. _____

Prosencéfalo no Nível do Tálamo Medial

(a) Características Gerais



1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

11. _____

12. _____

13. _____

14. _____

15. _____

16. _____

17. _____

18. _____

19. _____

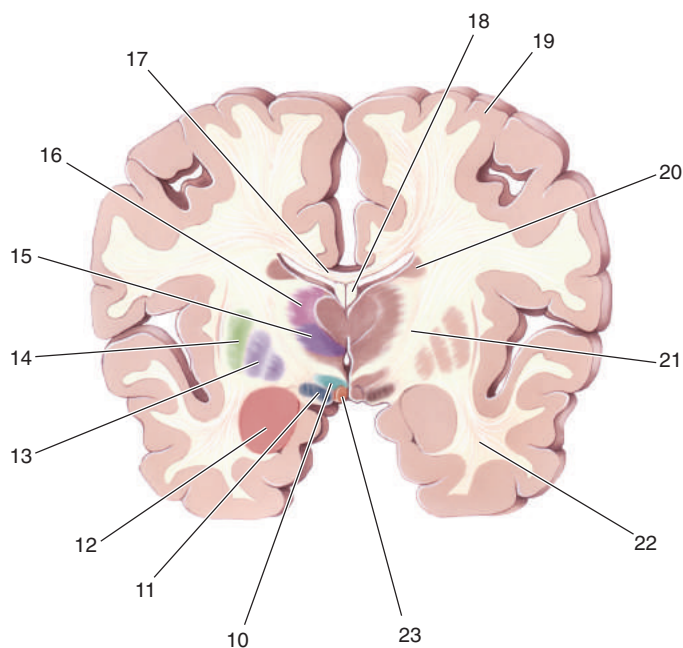
20. _____

21. _____

22. _____

23. _____

(b) Grupos Seleccionados de Células e Fibras



13. _____

14. _____

15. _____

16. _____

17. _____

18. _____

19. _____

20. _____

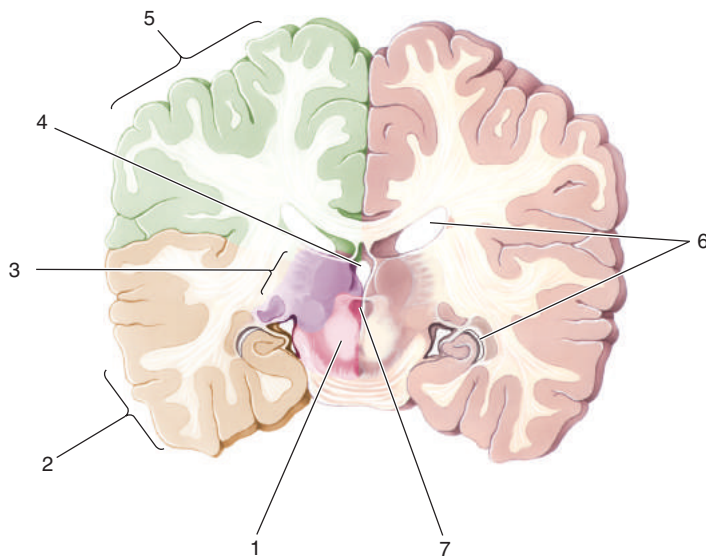
21. _____

22. _____

23. _____

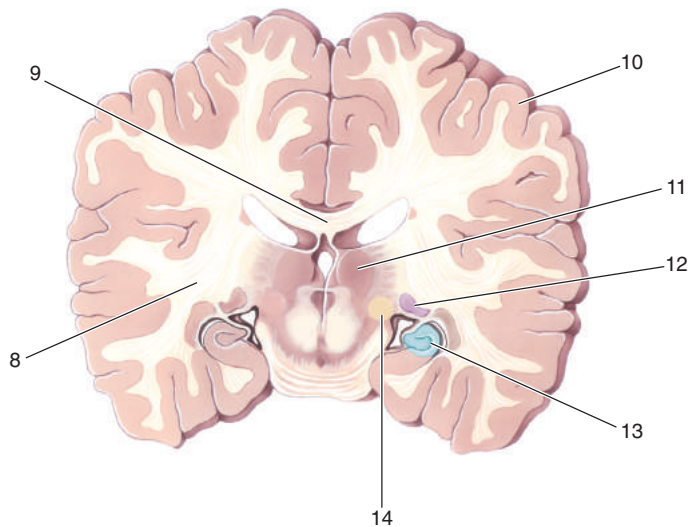
Prosencéfalo na Junção entre o Mesencéfalo e o Tálamo

(a) Características Gerais



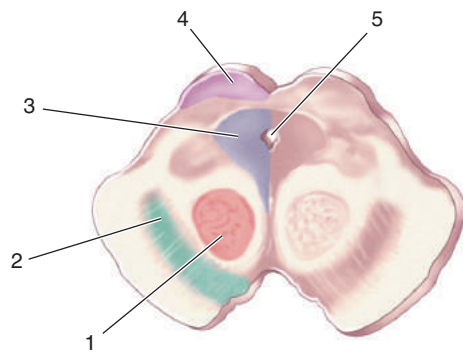
1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

(b) Grupos Selecionados de Células e Fibras



8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____

Mesencéfalo Rostral



1. _____

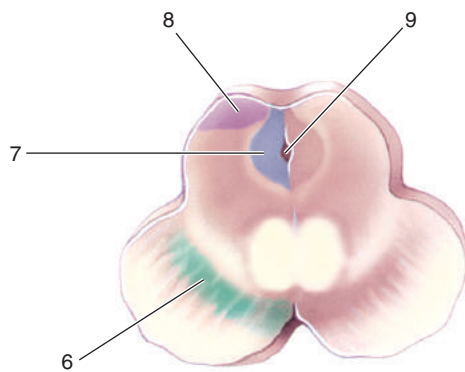
2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Mesencéfalo Caudal



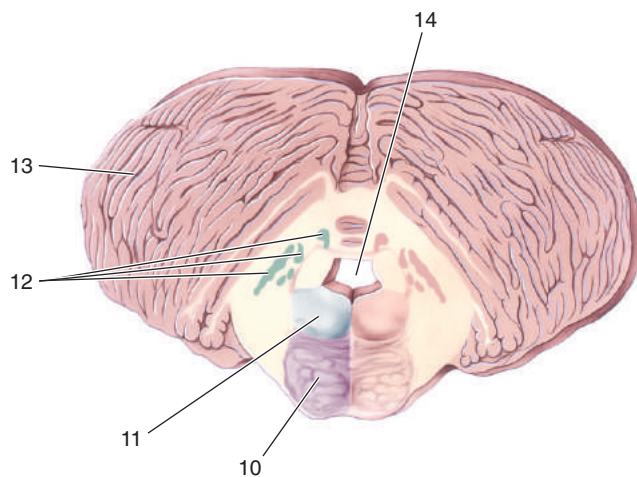
6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

Ponte e Cerebelo



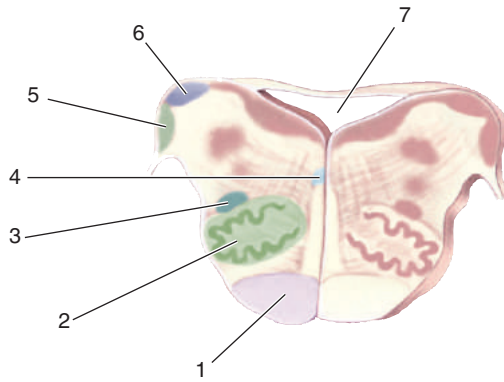
10. _____

11. _____

12. _____

13. _____

14. _____

Bulbo Rostral

1. _____

2. _____

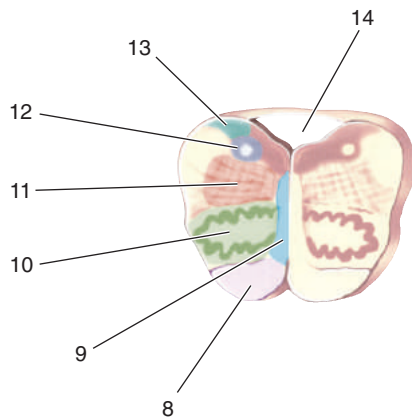
3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

Bulbo Médio

8. _____

9. _____

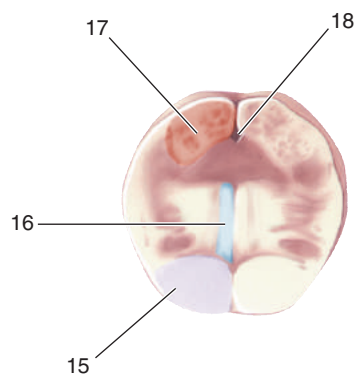
10. _____

11. _____

12. _____

13. _____

14. _____

Junção entre o Bulbo e a Medula Espinhal

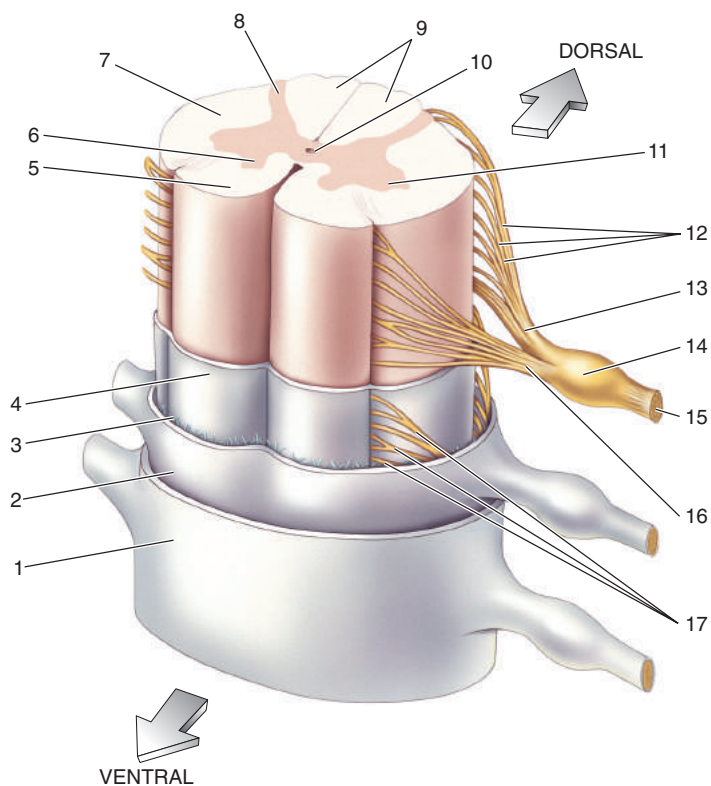
15. _____

16. _____

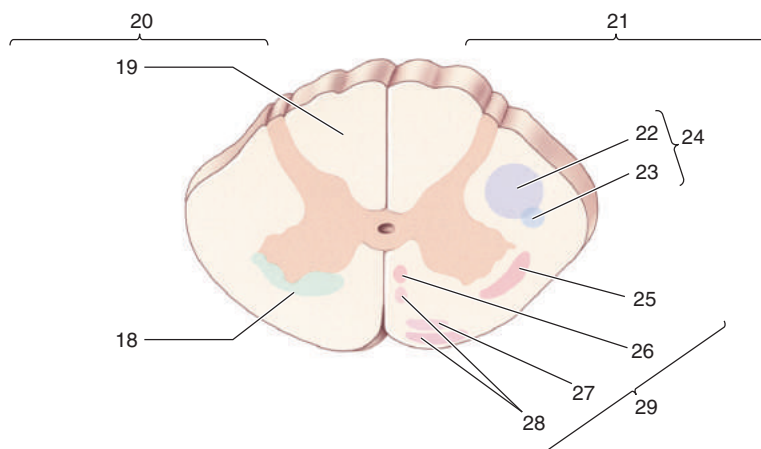
17. _____

18. _____

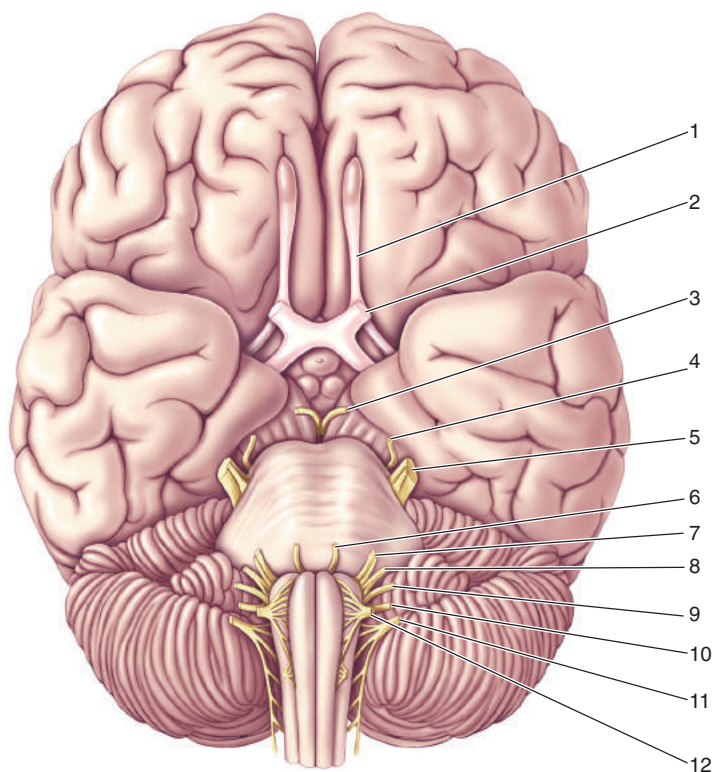
Medula Espinhal, Superfície Ventrolateral



Medula Espinhal, Anatomia da Secção Transversal



1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____
18. _____
19. _____
20. _____
21. _____
22. _____
23. _____
24. _____
25. _____
26. _____
27. _____
28. _____
29. _____

Os Nervos Cranianos

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

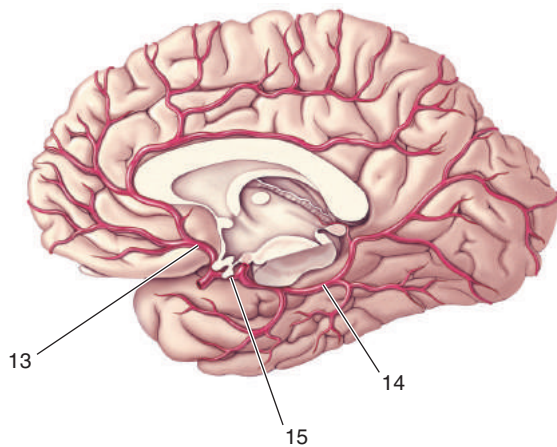
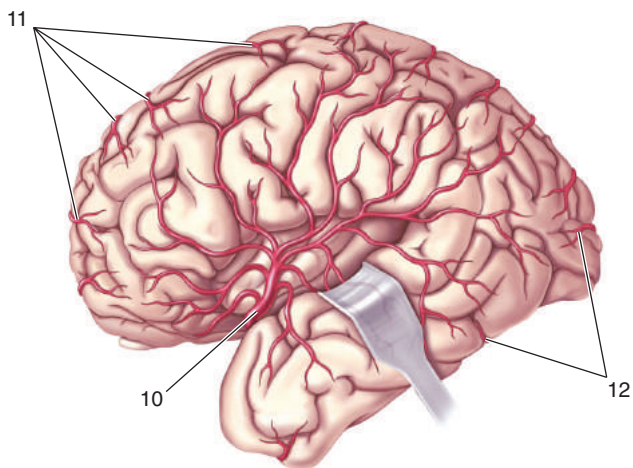
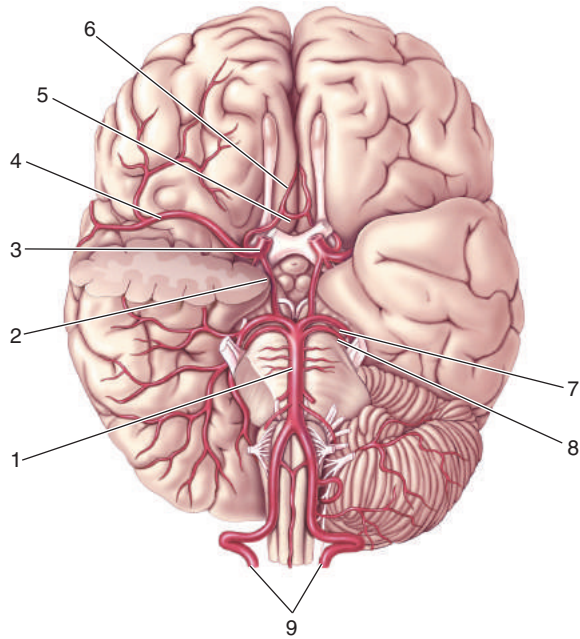
9. _____

10. _____

11. _____

12. _____

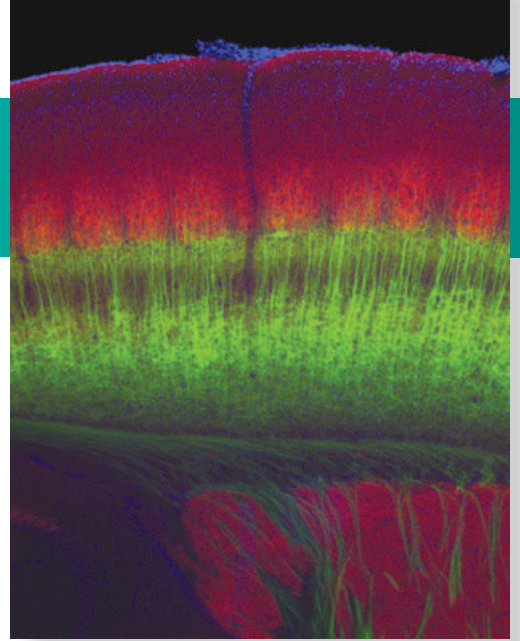
Aporte Vascular ao Encéfalo



1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____

PARTE II

Sistemas Sensorial e Motor



CAPÍTULO 8

Os Sentidos Químicos 265

CAPÍTULO 9

O Olho 293

CAPÍTULO 10

O Sistema Visual Central 331

CAPÍTULO 11

Os Sistemas Auditivo e Vestibular 369

CAPÍTULO 12

O Sistema Somatossensorial 415

CAPÍTULO 13

Controle Espinhal do Movimento 453

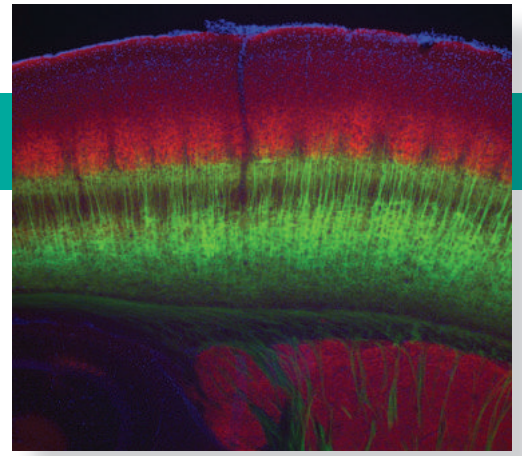
CAPÍTULO 14

Controle Encefálico do Movimento 483

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 8

Os Sentidos Químicos



INTRODUÇÃO

GUSTAÇÃO

Os Sabores Básicos

Os Órgãos da Gustação

QUADRO 8.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Gostos Estranhos: Gordura, Amido, Carbonatação, Cálcio, Água?

As Células Receptoras Gustatórias

Mecanismos da Transdução Gustatória

O Sabor Salgado

O Sabor Azedo (Ácido)

O Sabor Amargo

O Sabor Doce

Umami (Aminoácidos)

Vias Centrais da Gustação

QUADRO 8.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Memórias de uma Refeição Ruim

A Codificação Neural da Gustação

OLFATO

Os Órgãos do Olfato

QUADRO 8.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Feromônios Humanos?

Neurônios Receptores Olfatórios

A Transdução Olfatória

Proteínas Receptoras Olfatórias

Canais Dependentes de AMPc

QUADRO 8.4 A ROTA DA DESCOBERTA: Canais da Visão e do Olfato, por Geoffrey Gold

Vias Centrais do Olfato

Representações Espacial e Temporal da Informação Olfatória

Código Olfatório de População

Mapas Olfatórios

Codificação Temporal no Sistema Olfatório

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

A vida desenvolveu-se em um mar de substâncias químicas. Desde o início, os seres vivos têm flutuado ou nadado em água contendo substâncias químicas que sinalizam alimentos, veneno ou sexo. A esse respeito, não houve muitas mudanças em 3 bilhões de anos. Os animais, incluindo os seres humanos, dependem dos sentidos químicos para os ajudar a identificar alimentos (a doçura do mel, o aroma da pizza), substâncias nocivas (o amargor de plantas venenosas) ou a adequação de um potencial parceiro sexual. De todos os sistemas sensoriais, a sensação química é a mais antiga e a de mais ampla ocorrência entre as espécies. Mesmo uma bactéria, que não possui um encéfalo, pode detectar e dirigir-se a uma fonte de alimento.

Os organismos multicelulares devem detectar substâncias químicas em ambos os ambientes, interno e externo. A variedade dos sistemas de detecção química expandiu-se consideravelmente no curso da evolução. Os seres humanos vivem em uma imensidão de ar cheio de substâncias químicas voláteis; colocamos substâncias em nossas bocas por uma variedade de razões e carregamos um complexo “mar interno” na forma de sangue e outros fluidos que banham nossas células. Nós temos sistemas especializados de detecção para substâncias químicas em cada ambiente. Os mecanismos da sensação química, que originalmente se desenvolveram para detectar substâncias do ambiente, servem, agora, como base da comunicação química entre as células e os órgãos, utilizando hormônios e neurotransmissores. Cada célula em cada organismo é sensível a muitas substâncias químicas.

Este capítulo considera os mais familiares entre nossos sentidos químicos: gosto, ou **gustação**, e odor, ou **olfato**. Embora com muita frequência percebamos gostos e odores, estes não são os nossos únicos sentidos químicos importantes. Muitos tipos de células sensíveis a substâncias químicas, os **quimiorreceptores**, estão distribuídos por todas as partes do corpo. Por exemplo, alguns terminais nervosos na pele e em membranas mucosas nos avisam de substâncias químicas irritantes. Uma vasta gama de quimiorreceptores sinaliza nosso estado interno, subconsciente e conscientemente: as terminações nervosas nos órgãos digestórios detectam muitos tipos de substâncias ingeridas, os receptores em artérias do pescoço medem níveis sanguíneos de dióxido de carbono e de oxigênio e as terminações sensoriais nos músculos respondem a pH ácido, dando-nos a sensação de queimação decorrente do exercício e da falta de oxigênio.

Gustação e olfato têm uma função similar: detectar substâncias químicas do ambiente. Na verdade, o sistema nervoso pode detectar sabor com o uso dos dois sentidos juntos. Eles têm uma conexão forte e direta com as nossas mais básicas necessidades internas, incluindo sede, fome, emoção, sexo e certas formas de memória. Entretanto, os sistemas de gustação e olfato são separados e diferentes, desde as estruturas e os mecanismos de seus quimiorreceptores até a organização geral de suas conexões centrais e seus efeitos sobre o comportamento. As informações neurais de cada sistema são processadas em paralelo e mescladas posteriormente em níveis superiores no córtex cerebral.

GUSTAÇÃO

Os seres humanos evoluíram como onívoros (do latim *omnis*, “todos”, e *vorare*, “comer”), de forma oportunista, comendo as plantas e os animais que pudessem coletar, recolher ou matar. Um sistema sensível e versátil de gustação foi necessário para distinguir entre novas fontes de alimentos e possíveis toxinas. Algumas de nossas preferências gustatórias são inatas. Temos uma preferência inata

para o sabor doce, provido pelo leite materno. Substâncias amargas são instintivamente rejeitadas: de fato, muitos tipos de venenos são amargos. No entanto, a experiência pode modificar fortemente nossos instintos, e podemos aprender a tolerar e mesmo a gostar do amargor de substâncias, como o café e o quinino. O corpo tem a capacidade para reconhecer a deficiência de certos nutrientes-chave e desenvolver um apetite por eles. Por exemplo, quando privados de sal, ansiamos por comidas salgadas.

Os Sabores Básicos

Embora o número de substâncias seja praticamente ilimitado e a variedade de sabores pareça imensurável, é provável que sejamos capazes de reconhecer apenas alguns sabores básicos. A maioria dos cientistas estima o número desses sabores em cinco.* Os quatro sabores básicos são salgado, azedo (ácido), doce e amargo. O quinto sabor básico é o umami, que significa “delicioso” em japonês, definido pelo gosto saboroso do aminoácido glutamato; glutamato monossódico, ou GMS, é a forma culinária usual. As cinco principais categorias de sabores básicos parecem ser comuns entre as culturas humanas, mas pode haver outros tipos de qualidades de sabores (Quadro 8.1).

A correspondência entre a química e o sabor percebido é óbvia em alguns casos. Muitos ácidos são azedos, e muitos sais são salgados. A estrutura química das substâncias, porém, pode variar consideravelmente, ao passo que os seus sabores permanecem os mesmos. Muitas substâncias são doces, desde os açúcares comuns (como a frutose, presente nas frutas e no mel, e a sacarose, o açúcar de mesa), até certas proteínas (como a monelina, encontrada na fruta milagrosa**) e os adoçantes artificiais (sacarina e aspartame, sendo este último formado por dois aminoácidos, o aspartato e a fenilalanina). De modo surpreendente, os açúcares são os menos “doces” entre esses; considerando-se a mesma quantidade em gramas, os adoçantes artificiais e as proteínas citadas são 10.000 a 100.000 vezes mais doces do que a sacarose. As substâncias amargas variam de simples íons, como o K^+ (o KCl realmente evoca tanto o gosto amargo quanto o salgado) e o Mg^{2+} , até moléculas orgânicas complexas, como o quinino e a cafeína. Muitos compostos orgânicos amargos podem ser percebidos mesmo em concentrações muito baixas, na ordem de nanomolar. Existe uma vantagem óbvia para essa característica, pois geralmente as substâncias venenosas são amargas.

Como podemos perceber os inúmeros sabores dos alimentos, como chocolate, morangos e molho de churrasco, se temos apenas um pequeno conjunto de tipos básicos para a detecção olfatória? Primeiro, cada alimento ativa uma diferente combinação de sabores básicos, ajudando a torná-lo único. Segundo, a maioria dos alimentos apresenta um sabor característico, como resultado da combinação simultânea de seu aroma e de seu gosto. Por exemplo, sem o sentido do olfato (e da visão), um pedaço de cebola pode ser facilmente confundido

*N. de T. Trata-se de uma classificação muito arbitrária. Cada povo ou cultura descreve suas experiências sensoriais de maneira mais ou menos idiossincrática, mais ou menos precisa. Contudo, a questão não é apenas linguística, dependendo, também, dos hábitos alimentares de cada povo: “azedo” e “amargo” tendem a ser confundidos na língua inglesa; os índios da América do Norte não conheciam o uso culinário do sal até a chegada dos europeus, descrevendo-o como “azedo”; alguns polinésios tinham apenas uma palavra para “doce”, “azedo” e “amargo”, consistentemente com suas dietas; no espanhol, três palavras convivem para descrever “amargo” e “azedo”: *amargo*, *ácido* (azedo) e *agrio* (esta última uma mescla de azedo com amargo, possivelmente sinônimo da palavra portuguesa “acre”); já os japoneses, por fim, tem denominação própria para cinco diferentes sabores, precisamente os “sabores básicos” anteriores. Devido a essas sutis raízes culturais, não é de surpreender que, ao tentarmos empregar esses termos como denominação “científica” – pretensamente mais rigorosa – das diferentes categorias sensoriais organolépticas, acabemos sempre esbarrando em uma certa *inespecificidade* das células sensoriais ao estudarmos seus mecanismos de transdução (ver “A Codificação Neural da Gustação”, a seguir, e o próprio conceito de “código da linha marcada”).

**N. de T. A fruta milagrosa (*Dioscoreophyllum cumminsii* Diels) é uma planta da África Oriental, pertencente à família Menispermaceae.



QUADRO 8.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Gostos Estranhos: Gordura, Amido, Carbonatação, Cálcio, Água?

Haverá receptores gustatórios além dos cinco receptores clássicos (salgado, azedo, amargo, doce, umami)? A resposta é, provavelmente, sim. Novos tipos de receptores gustatórios têm sido difíceis de se identificar, mas existem evidências surgindo lentamente.

As pessoas adoram alimentos gordurosos e por uma boa razão: a gordura é uma fonte concentrada de calorias e nutrientes essenciais. Observadores perspicazes, desde a época de Aristóteles, têm sugerido que a preferência por alimentos com sabor gorduroso é básica. Todavia, a gordura estimula outros sistemas sensoriais, o que complica a questão de seu sabor essencial. Os triacilgliceróis, moléculas fundamentais de gordura, conferem uma textura distinta ao alimento na boca: promovem a percepção de algo oleoso, escorregadio e cremoso. Essas propriedades são detectadas pelo sistema somatossensorial, e não por receptores gustatórios. A gordura inclui também muitos produtos químicos voláteis que podemos detectar com o nosso sistema olfatório. Esses odores podem ser agradáveis ou desagradáveis. Os ácidos graxos livres, que são produtos da degradação de triacilgliceróis, por vezes apresentam odor pútrido; lembre-se do odor de gorduras rançosas. Esses ácidos graxos podem também causar irritação, mais uma vez detectados por receptores do sistema somatossensorial. No entanto, nós também detectamos o *sabor* para gorduras? Provavelmente sim. Os camundongos preferem beber água que foi salpicada com alguns tipos de ácidos graxos. Eles também possuem um tipo de célula gustatória sensível a ácidos graxos, a qual supostamente expressa um receptor para ácido graxo. Um tipo de receptor similar é encontrado em algumas células gustatórias humanas, podendo ser denominado detector de gordura.

As pessoas também gostam de alimentos ricos em amido, como massas, pães e batatas. O amido é um carboidrato complexo, mais especificamente um polímero de glicose, o açúcar essencial no nosso organismo. Será que nós gostamos de amido porque sentimos nele o sabor de glicose? Experiências em roedores sugerem que não seria este o caso; as preferências do rato para açúcares e polímeros de glicose parecem bastante distintas. Em um estudo recente, camundongos foram testados quanto à sua capacidade para detectar as moléculas de açúcar e amido após nocaute gênico para a proteína T1R3, uma subunidade-chave de receptores para doce e umami (ver Figura 8.6). Os camundongos nocaute pareciam ser indiferentes ao açúcar, como esperado, porém eles continuaram a busca por alimentos ricos em amido. Talvez pelo menos os camundongos possam apresentar uma forma de detectar o amido.

Muitas pessoas também adoram bebidas carbonatadas, como refrigerantes, água com gás ou cerveja. A água torna-se carbonatada quando quantidades substanciais do gás CO_2 são dissolvidas nela. Assim como acontece com as gorduras, muitas vezes podemos sentir a carbonatação como o efeito da efervescência em contato com a boca e com a língua. Os camundongos, e, em menor grau, as pessoas, também podem sentir o cheiro de CO_2 . Podemos até ouvir as bolhas estourando. O nível de CO_2 no sangue é uma medida crítica da respiração, e as células em detectores arteriais especiais podem detectar o CO_2 . E será que nós podemos também sentir o gosto da carbonatação? Provavelmente sim. Os camundongos têm células gustatórias que contêm uma enzima chamada *anidrase carbônica*, que catalisa a combinação de CO_2 e H_2O para formar prótons (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-). Altos níveis de prótons (i.e., um pH baixo) resultam em gosto ácido (azedo), o que implica que as células gustatórias podem detectar carbonatação. Isso é pelo menos parte da resposta, mas como podemos discriminar entre o ácido simples e a carbonatação? A resposta ainda não está clara. A sensação de carbonatação pode exigir a combinação adequada de sabor ácido e a sensação somática de formigamento.

As pessoas podem não gostar de Ca^{2+} , mas certamente precisam dele para terem ossos saudáveis, para o encéfalo e para os demais órgãos. Muitos animais parecem gostar do sabor de sais de Ca^{2+} após serem privados de cálcio, mas os rejeitam quando estão saciados de Ca^{2+} . Uma hipótese é que o Ca^{2+} é detectado como uma combinação de sabores amargos e ácidos. Experiências recentes sugerem uma possibilidade mais interessante. Estranhamente, uma aversão ao gosto de Ca^{2+} em camundongos requer a proteína T1R3, e o sabor de Ca^{2+} em seres humanos é atenuado por uma substância que se liga à T1R3. É possível, embora ainda longe de ter sido demonstrado, que a T1R3 seja parte de um receptor gustatório particular de Ca^{2+} .

Finalmente, a água. A água é essencial para a vida, e seu consumo é regulado pela sede. A umidade, assim como a gordura e a carbonatação, pode ser percebida através do sistema somatossensorial. Contudo, nós podemos *sentir o sabor* da água? A água destilada, quando fornecida a seres humanos, tem sido descrita como doce, salgada ou amarga, dependendo das condições do teste. Um receptor de sabor específico para a água parece ser uma adaptação apropriada, e existe forte evidência da existência desses receptores em insetos. Entretanto, receptores para água nas células gustatórias de mamíferos ainda não foram identificados.

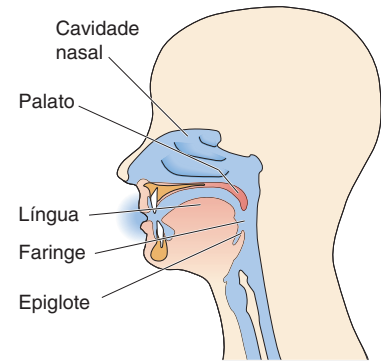
com a mordida de uma maçã. Terceiro, outras modalidades sensoriais podem contribuir para uma experiência gustatória única. Textura e temperatura são importantes, e a sensação de dor é essencial para se perceber o sabor picante e estimulante dos alimentos preparados com capsaicina, o ingrediente-chave nas pimentas. Portanto, para distinguir o sabor único de um alimento, nosso cérebro combina informações sensoriais acerca de seu sabor, aroma e tato.

Os Órgãos da Gustação

A experiência nos diz que degustamos com a língua, mas outras áreas da boca, como o palato, a faringe e a epiglote, também estão envolvidas (Figura 8.1). Os aromas do alimento que estamos consumindo também passam pela faringe rumo à cavidade nasal, onde podem ser detectados pelos receptores olfatórios. A ponta da língua é a mais sensível para o sabor doce, o fundo para o amargo, e as bordas laterais para o salgado e o azedo. Entretanto, isso não significa que sentimos o sabor “doce” apenas na ponta da língua. A maior parte da língua é sensível a todos os sabores básicos.

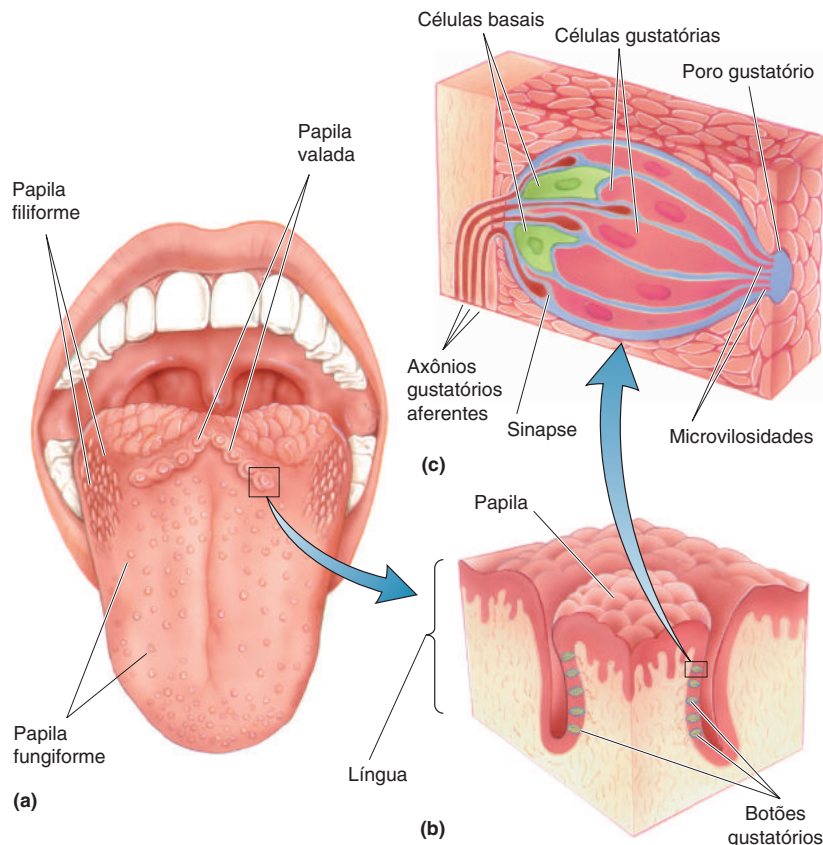
Espalhadas sobre a superfície da língua, estão pequenas projeções, denominadas **papilas** (do latim *papillae*, que significa saliência, elevação). As papilas podem ter forma de cristas (*papilas foliadas*), espinhas (*papilas valadas*) ou cogumelos (*papilas fungiformes*) (Figura 8.2a). Na frente de um espelho, coloque sua língua para fora e ilumine-a com uma lanterna. Você verá facilmente as papilas – pequenas e arredondadas na ponta da língua e nos lados e maiores no fundo. Cada papila tem de um a várias centenas de **botões gustatórios**, visíveis apenas ao microscópio (Figura 8.2b). Cada botão tem de 50 a 150 **células receptoras gustatórias**, arranjadas como os gomos de uma laranja. As células gustatórias compreendem apenas 1% do epitélio da língua. Os botões gustatórios possuem ainda células basais que envolvem as células gustatórias, e mais um conjunto de axônios aferentes gustatórios (Figura 8.2c). Uma pessoa normalmente possui de 2 mil a 5 mil papilas gustatórias, embora em casos excepcionais possa apresentar bem menos, em torno de 500, ou muito mais, na ordem de 20 mil.

Usando gotas muito pequenas, é possível expormos uma única papila a baixas concentrações de substâncias que estimulam a percepção dos sabores



▲ FIGURA 8.1

Anatomia da boca, da garganta e das cavidades nasais. A gustação é primariamente uma função da língua, mas regiões da faringe, do palato e da epiglote têm alguma sensibilidade. Observe como as passagens nasais estão localizadas de modo que o aroma da comida ingerida possa penetrar através do nariz ou da faringe, favorecendo a contribuição do olfato para uma percepção mais global do sabor.



◀ FIGURA 8.2

A língua, as papilas e os botões gustatórios. (a) As papilas são estruturas sensíveis ao sabor. As maiores e mais posteriores são as papilas valadas. As papilas filiformes são alongadas. As papilas fungiformes são relativamente maiores na base da língua e menores nas laterais e na ponta. (b) Seção transversal de uma papila valada, mostrando a localização dos botões gustatórios. (c) O botão gustatório compreende as células gustatórias (as células receptoras), os axônios aferentes gustatórios, que fazem sinapses com as células gustatórias, e as células basais. As microvilosidades, no terminal apical das células gustatórias, projetam-se ao poro gustatório, o sítio onde as substâncias químicas dissolvidas na saliva entram em contato direto com as células gustatórias.

básicos (algo quase puramente ácido, como o vinagre, ou predominantemente doce, como uma solução de sacarose).^{*} Concentrações muito baixas não serão percebidas, mas em uma concentração crítica, o estímulo evocará a percepção de sabor; esta é o *limiar* de concentração. Em concentrações imediatamente acima do limiar, a maioria das papilas tende a ser sensível a apenas um sabor básico: há papilas sensíveis ao azedo (ácido) e papilas sensíveis ao doce, por exemplo. Entretanto, quando as concentrações dos estímulos gustatórios aumentam, a maioria das papilas torna-se menos seletiva. Embora uma papila possa responder apenas ao doce quando os estímulos são fracos, ela poderia também responder ao ácido e ao salgado se os estímulos se tornam mais fortes. Sabemos, agora, que cada papila tem vários tipos de células receptoras gustatórias e que cada tipo de receptor é especializado para uma categoria diferente de sabor.

As Células Receptoras Gustatórias

A parte quimicamente sensível de uma célula receptora é a sua pequena região de membrana, chamada de *extremidade apical*, próxima da superfície da língua. As extremidades apicais têm extensões finas, chamadas de *microvilosidades*, que se projetam para o *poro gustatório*, uma pequena abertura na superfície da língua, onde a célula gustatória é exposta ao conteúdo da boca (ver Figura 8.2c). De acordo com critérios histológicos padrão, as células receptoras gustatórias não são neurônios. Entretanto, elas fazem sinapses com os terminais axonais gustatórios aferentes, na base dos botões gustatórios. As células receptoras gustatórias também estabelecem sinapses químicas e elétricas com algumas células basais; algumas células basais fazem sinapses com axônios sensoriais, e estes podem formar um circuito simples de processamento de informação dentro de cada botão gustatório. As células do botão gustatório sofrem um constante ciclo de crescimento, morte e regeneração; a vida média de uma célula gustatória é de cerca de 2 semanas. Esse processo depende da influência do nervo sensorial, uma vez que, se o nervo for cortado, o botão gustatório degenera.

Quando um composto químico apropriado ativa uma célula receptora gustatória, seu potencial de membrana se altera, geralmente por despolarização. Essa mudança na voltagem é denominada **potencial do receptor** (Figura 8.3a). Se o potencial do receptor é despolarizante e suficientemente grande, alguns receptores gustatórios, assim como os neurônios, podem disparar potenciais de ação. De qualquer modo, a despolarização da membrana do receptor promove a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem; o íon Ca^{2+} entra no citoplasma e desencadeia a liberação do transmissor. Essa é a transmissão sináptica básica, de um receptor gustatório para um axônio sensorial. O transmissor liberado depende do tipo de célula receptora gustatória. As células gustatórias para os estímulos azedo (ácido) e salgado liberam serotonina em axônios gustatórios, ao passo que as células para os estímulos doce, amargo e umami liberam trifosfato de adenosina (ATP) como transmissor primário. Em ambos os casos, o transmissor do receptor gustatório excita o axônio sensorial pós-sináptico, que dispara potenciais de ação (Figura 8.3b), comunicando o sinal gustatório para o tronco encefálico. As células gustatórias também podem usar outros transmissores, incluindo acetilcolina, GABA e glutamato, mas suas funções ainda são desconhecidas.

Evidências de estudos recentes em camundongos sugerem que a maioria das células receptoras gustatórias responde principalmente ou exclusivamente a apenas um dos cinco sabores básicos. Exemplos são as células 1 e 3 na Figura 8.3a,

^{*}N. de T. Os padrões organolépticos “fundamentais” para a gustação, que contornam qualquer ambiguidade no significado da sensação, são, respectivamente, o ácido cítrico (azedo/ácido), o quinino (amargo), a glicose (doce) e o NaCl (salgado).

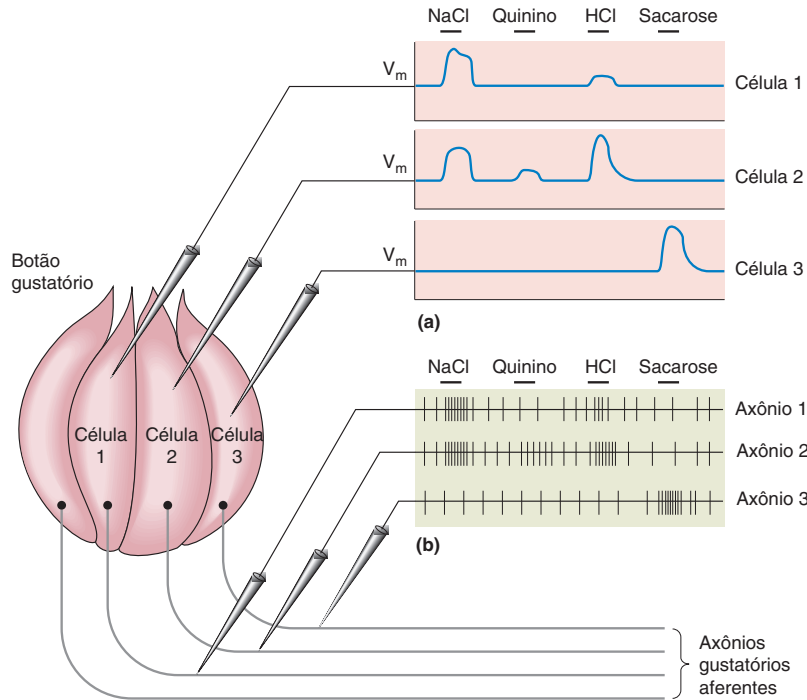


FIGURA 8.3

Responsividade das células gustatórias e dos axônios gustatórios.

(a) Três células diferentes foram expostas aos estímulos salgado (NaCl), amargo (quinino), azedo (HCl) e doce (sacarose), e seus potenciais de membrana foram registrados com eletrodos. Observe a diferença de sensibilidade das três células. (b) Neste caso, foi registrada a descarga de potenciais de ação nos axônios sensoriais. Esse é um exemplo de registro extracelular de potenciais de ação. Cada deflexão vertical no registro é um potencial de ação.

que apresentam forte resposta despolarizante aos estímulos do sal (NaCl) e do doce (sacarose), respectivamente. No entanto, algumas células gustatórias e muitos axônios gustatórios apresentam múltiplas preferências de resposta. Cada axônio gustatório na Figura 8.3b é influenciado por vários dos sabores básicos, mas cada um apresenta uma clara preferência.

A Figura 8.4 mostra os resultados de registros similares feitos em quatro axônios gustatórios de um rato. Um deles responde fortemente somente ao sal, um, apenas ao doce, e dois, a todos os sabores exceto o doce. Por que uma célula responde a um único tipo de estímulo químico, e outras respondem a três ou quatro tipos? O fato é que a resposta depende do mecanismo particular de transdução presente em cada célula.

Mecanismos da Transdução Gustatória

O processo pelo qual um estímulo ambiental causa uma resposta elétrica em uma célula receptora sensorial é chamado de **transdução** (do latim *transducere*, que significa “conduzir através”). O sistema nervoso possui uma miríade de mecanismos de transdução que o tornam sensível a substâncias químicas, pressão, sons e luz. A natureza do mecanismo de transdução determina a sensibilidade específica de um sistema sensorial. Nós podemos ver porque os olhos possuem fotorreceptores. Se nossa língua possuísse fotorreceptores, poderíamos ver com nossa boca.

Alguns sistemas sensoriais possuem um único tipo básico de célula receptora que utiliza um mecanismo de transdução (p. ex., o sistema auditivo). Entretanto, a transdução gustatória envolve diversos processos diferentes, e cada sabor básico pode usar um ou mais desses mecanismos. Os estímulos gustatórios podem (1) passar diretamente através de canais iônicos (salgado e ácido), (2) ligar-se a e bloquear canais iônicos (ácido) ou (3) ligar-se a receptores de membrana acoplados a proteínas G, que ativam sistemas de segundos mensageiros, que, por sua vez, abrem canais iônicos (doce, amargo e umami). Esses processos são familiares, muito semelhantes aos mecanismos básicos de

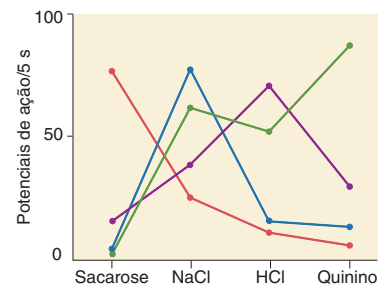


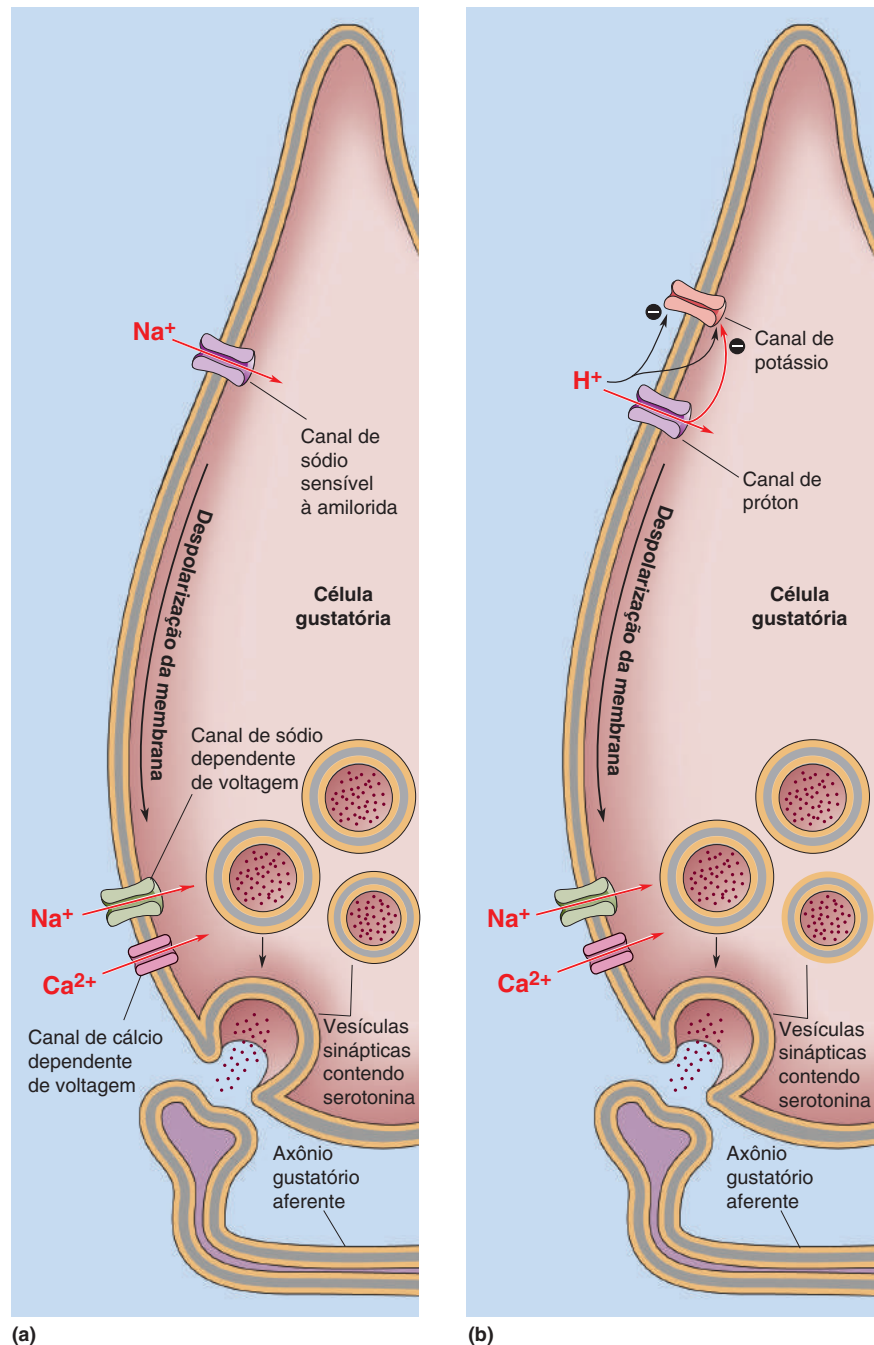
FIGURA 8.4

Taxas de disparos de potenciais de ação de quatro diferentes axônios gustatórios primários no rato.

Os estímulos gustatórios foram o doce (sacarose), o salgado (NaCl), o azedo (HCl) e o amargo (quinino). Cada linha colorida representa medidas realizadas em um único axônio. Observe as diferenças na seletividade entre axônios. (Fonte: adaptada de Sato, 1980, p. 23).

sinalização presentes em todos os neurônios e sinapses, descritos previamente nos Capítulos 4, 5 e 6.

O Sabor Salgado. O protótipo da substância química salgada é o sal de mesa (NaCl), o qual, sem contar a água, é o principal componente do sangue, do oceano e da sopa de galinha. O sal é considerado incomum, pois concentrações relativamente baixas (10-150 mM) têm sabor agradável, ao passo que as concentrações mais elevadas tendem a ser desagradáveis e repulsivas. O sabor do sal é principalmente o sabor do cátion Na^+ , porém os receptores gustatórios usam mecanismos muito diferentes para detectar concentrações baixas e altas desse íon. Para detectar baixas concentrações, as células gustatórias sensíveis ao



► **FIGURA 8.5**
Mecanismos de transdução dos estímulos (a) salgado e (b) azedo (ou ácido). Os saporizantes podem interagir diretamente com os canais iônicos, seja pela passagem através deles (Na^+ e H^+) ou por bloqueio (o H^+ bloqueia o canal de potássio). A voltagem da membrana influencia então os canais de cálcio na membrana basal, os quais, por sua vez, influenciam a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular e a liberação do transmissor.

sal utilizam um canal especial seletivo ao Na^+ que é comum em outras células epiteliais e que é bloqueado pelo composto amilorida (Figura 8.5a). A amilorida é um diurético (um fármaco que promove a produção de urina) utilizado para tratar alguns tipos de hipertensão e doença cardíaca. O canal de sódio sensível à amilorida é bastante diferente do canal de sódio dependente de voltagem que gera potenciais de ação. O canal gustatório não é sensível à voltagem e geralmente permanece aberto. Quando você saboreia uma sopa de galinha, a concentração de Na^+ do lado de fora da célula receptora aumenta, e o gradiente de Na^+ através da membrana fica mais agudo. O Na^+ , então, difunde a favor do gradiente, isto é, para dentro da célula, e a corrente de entrada induz a despolarização da membrana. Essa despolarização – o potencial de receptor –, por sua vez, causa a abertura dos canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem, próximos das vesículas sinápticas, desencadeando a liberação do neurotransmissor sobre o axônio gustatório aferente.

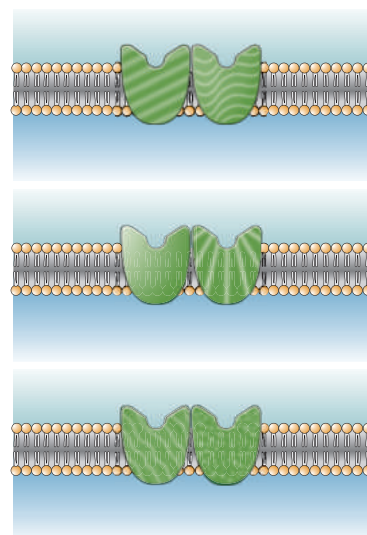
Os animais evitam concentrações muito elevadas de NaCl e outros sais, e os seres humanos geralmente relatam que tais soluções têm gosto ruim. Parece que níveis elevados de sal ativam células gustatórias para o sabor amargo e azedo, que normalmente desencadeiam comportamento de evitação. Ainda permanece o mistério de como substâncias muito salgadas estimulam células gustatórias para o sabor amargo e azedo.

Os ânions dos sais afetam o sabor dos cátions. Por exemplo, o NaCl aparenta ser mais salgado do que o acetato de Na^+ , aparentemente porque o maior ânion, o acetato, *inibe* o sabor salgado do cátion. O mecanismo de inibição dos ânions é pouco compreendido. Uma outra complicação é que esses ânions, quando se tornam maiores, tendem a impor seu próprio sabor. A sacarina sódica tem um sabor doce porque a concentração de sódio é muito baixa para provocar um estímulo salgado, e a sacarina ativa com grande potência os receptores para o estímulo doce.

O Sabor Azedo (Ácido). Um alimento tem sabor azedo devido à sua alta acidez (i.e., baixo pH). Os ácidos, como HCl , dissolvem-se em água e originam íons hidrogênio (prótons ou H^+). Portanto, os prótons são os agentes causadores da sensação de acidez e do azedume. Os prótons podem afetar receptores sensíveis gustatórios de várias maneiras, podendo ser a partir de dentro ou de fora da célula gustatória, embora esses processos ainda sejam pouco compreendidos (Figura 8.5b). É provável que o H^+ possa se ligar a e *bloquear* canais especiais seletivos ao K^+ . Quando a permeabilidade da membrana ao K^+ é diminuída, ocorre despolarização. O H^+ pode também ativar ou abrir um tipo especial de canal iônico da superfamília dos canais de potenciais de receptores transitórios (TRP), que são comuns em muitos tipos de células receptoras sensoriais. A corrente catiônica por meio de canais RPT também pode despolarizar células receptoras ao sabor azedo. O pH pode alterar praticamente todos os processos celulares, podendo existir ainda outros mecanismos de transdução para o sabor azedo. É possível que um conjunto de efeitos possa evocar o sabor azedo.

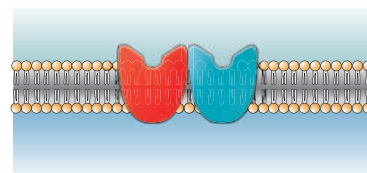
O Sabor Amargo. Os processos de transdução subjacentes aos sabores amargo, doce e umami contam com duas famílias de proteínas receptoras gustatórias relacionadas, chamadas de *T1R* e *T2R*. Os vários subtipos de *T1R* e *T2R* são todos receptores gustatórios associados a proteínas G, muito semelhantes aos receptores para neurotransmissores associados à proteína G. Há evidências de que os receptores para sabores amargo, doce e umami sejam *dímeros*; ou seja, formados por duas proteínas interligadas (Figura 8.6). Proteínas firmemente associadas são comumente encontradas nas células (ver Figura 3.6); por exemplo, a maior parte dos canais iônicos (ver Figura 3.7) e dos canais estimulados por neurotransmissores (ver Figura 5.14) é formada por várias proteínas diferentes associadas.

Receptores para o estímulo amargo: os T2Rs



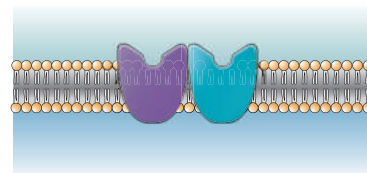
(a)

Receptor para o estímulo doce: T1R2 + T1R3



(b)

Receptor para o estímulo umami: T1R1 + T1R3

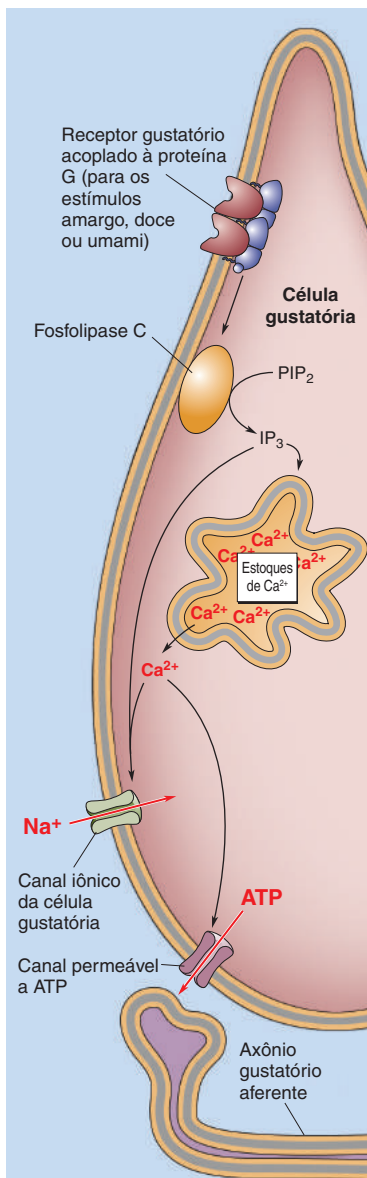


(c)

▲ FIGURA 8.6

Proteínas receptoras gustatórias.

(a) Existem aproximadamente 25 tipos de receptores para o estímulo amargo, que compreendem uma família de proteínas T2R. Os receptores para o estímulo amargo são, provavelmente, dímeros que consistem em duas proteínas T2R diferentes. (b) Existe apenas um tipo de receptor para o estímulo doce, formado pelo dímero T1R2-T1R3. (c) Existe apenas um tipo de receptor para o estímulo umami, formado pelo dímero T1R1-T1R3.



▲ **FIGURA 8.7**
Mecanismos de transdução para os estímulos amargo, doce e umami.
 As moléculas estimulantes de sabor ligam-se diretamente a receptores de membrana acoplados a proteínas G, ativando a fosfolipase C, a qual promove aumento na síntese de IP₃. O IP₃, então, promove a liberação de Ca²⁺ a partir de estoques intracelulares. O aumento de Ca²⁺ promove a abertura de um canal iônico específico para a gustação, levando à despolarização e à liberação do transmissor. O principal transmissor é o ATP, o qual é liberado por difusão pelas células gustatórias, por meio de canais permeáveis ao ATP.

As substâncias amargas são detectadas pelos cerca de 25 tipos diferentes de receptores T2R existentes em seres humanos. Os receptores para o estímulo amargo são detectores de venenos, e como temos muitos tipos desses receptores, podemos detectar uma grande variedade de substâncias venenosas diferentes. Os animais, no entanto, não são muito bons em detectar diferenças entre estímulos amargos, provavelmente porque cada célula gustatória sensível ao amargo expressa muitas e talvez a maioria das 25 proteínas receptoras. Devido ao fato de que cada célula gustatória pode enviar somente um tipo de sinal ao seu nervo aferente, a substância química que se ligar a um dos 25 receptores para o estímulo amargo desencadeará essencialmente a mesma resposta que outra substância química que se ligar a outro receptor. A importante mensagem que o encéfalo recebe desses receptores gustatórios é simplesmente de que uma substância química amarga é “Ruim! Não confiar!” Assim, o sistema nervoso aparentemente não distingue uma substância amarga de outra.

Os receptores para o estímulo amargo usam uma via de segundos mensageiros para transferir o sinal ao axônio aferente gustatório. Na verdade, os receptores para os estímulos doce, umami e amargo parecem usar a mesma via de segundos mensageiros para enviar seus sinais para os axônios aferentes. A via geral é ilustrada na Figura 8.7. Quando uma molécula estimulante de sabor se liga a um receptor para estímulo amargo (ou doce ou umami), ela ativa as proteínas G respectivas, as quais estimulam a enzima fosfolipase C, aumentando, assim, a produção do mensageiro intracelular trifosfato de inositol (IP₃). As vias estimuladas por IP₃ são sistemas de sinalização ubíquos pelas células do corpo (ver Capítulo 6). Em células gustatórias, o IP₃ ativa um tipo especial de canal iônico que é único das células gustatórias, promovendo a abertura do canal, permitindo a entrada de Na⁺ com subsequente despolarização celular. O IP₃ também provoca a liberação de Ca²⁺ dos locais de armazenamento intracelulares. Esse aumento de Ca²⁺, por sua vez, desencadeia a liberação de neurotransmissores de uma maneira incomum. As células gustatórias para amargo, doce e umami não apresentam vesículas pré-sinápticas contendo transmissores convencionais. Em vez disso, o aumento de Ca²⁺ intracelular ativa um canal de membrana especial que permite que o ATP saia da célula. O ATP atua como um transmissor sináptico e ativa receptores purinérgicos em axônios gustatórios pós-sinápticos.

O Sabor Doce. Existem muitos estímulos doces diferentes, alguns naturais e outros artificiais. De modo surpreendente, todos parecem ser detectados pela mesma proteína receptora gustatória. Os receptores para sabor doce assemelham-se aos receptores para sabor amargo, pois eles são todos dímeros de receptores acoplados a proteínas G. Um receptor funcional para o estímulo doce requer dois membros muito particulares da família de receptores T1R: T1R2 e T1R3 (ver Figura 8.6). Se algum desses dois membros estiver ausente ou tiver sofrido uma mutação, um animal pode não perceber o estímulo doce. De fato, todas as espécies de gatos e alguns outros carnívoros não apresentam os genes que codificam T1R2 e são indiferentes ao sabor de muitas moléculas que nós consideramos doce.

Os produtos químicos que se ligam ao receptor de T1R2 + T1R3 (i.e., o receptor para o estímulo doce) ativam exatamente o mesmo sistema de segundo mensageiro que os receptores para o sabor amargo (Figura 8.7). Dessa forma, por que nós não confundimos as substâncias químicas que estimulam o sabor amargo com as que estimulam o sabor doce? A explicação é que as proteínas que formam o receptor estimulado pelo sabor amargo e aquelas que formam o receptor para o estímulo doce são expressas em células gustatórias diferentes. As células gustatórias para ambos os sabores, por sua vez, conectam-se a axônios

gustatórios diferentes. A atividade de diferentes axônios gustatórios reflete a sensibilidade química das células gustatórias que os estimulam, de modo que as mensagens relacionadas aos estímulos doce e amargo são entregues ao sistema nervoso central (SNC) ao longo de diferentes linhas de transmissão.

Umami (Aminoácidos). “Aminoácidos” podem não fazer parte da resposta que você tem na ponta da língua quando lhe perguntam qual sua lista de sabores favoritos, mas lembre-se que proteínas são feitas de aminoácidos, os quais também são excelentes fontes de energia. Em suma, aminoácidos são os alimentos que sua mãe gostaria que você ingerisse. Muitos dos aminoácidos também têm gosto bom, embora alguns sejam amargos.

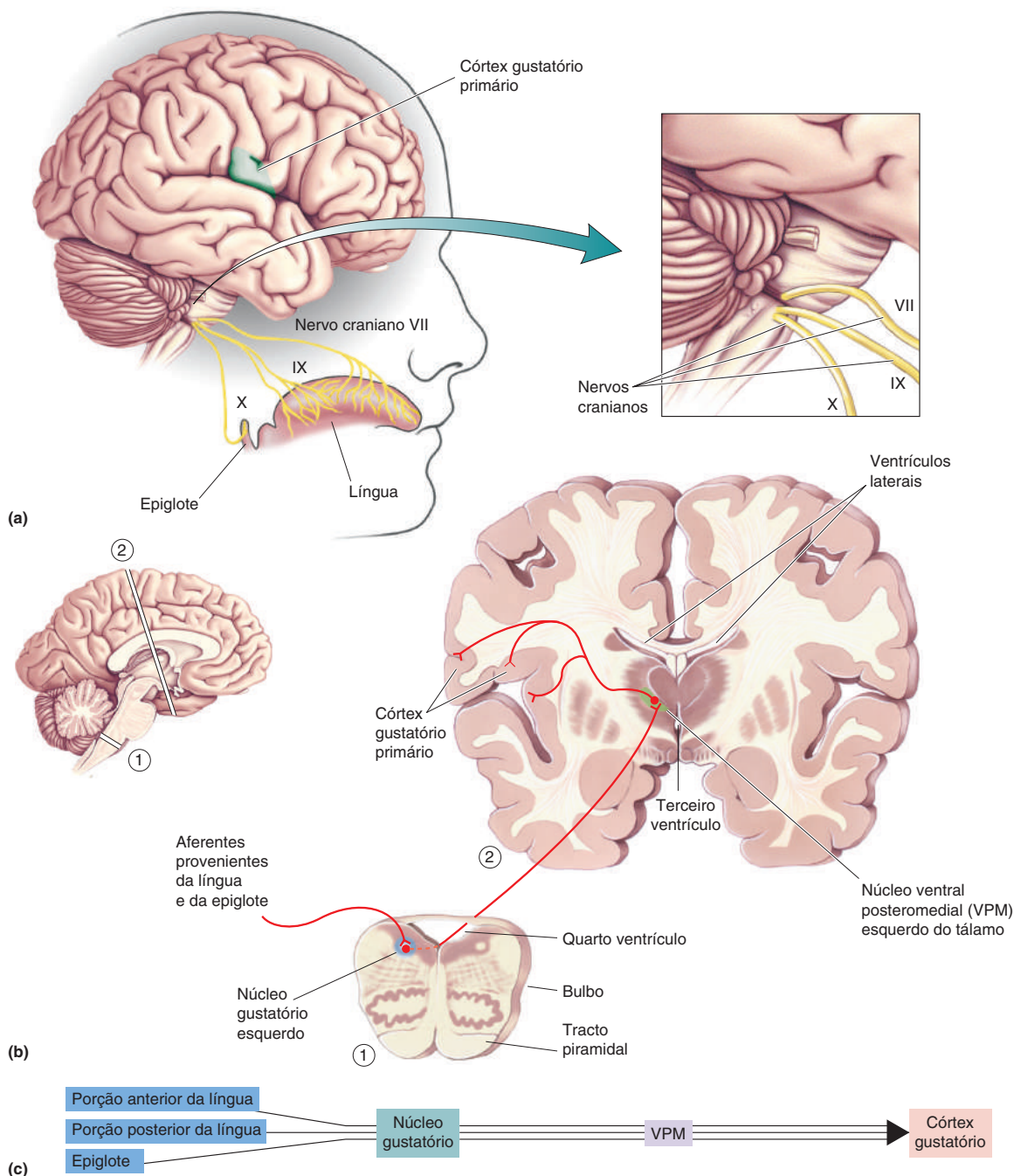
O processo de transdução para o umami é idêntico ao que ocorre para o estímulo doce, com uma exceção. O receptor para o estímulo umami, assim como o receptor para o estímulo doce, é composto por dois membros da família de proteínas T1R, porém, neste caso, é T1R1 + T1R3 (ver Figura 8.6). Ambos os receptores, para os estímulos umami e doce, utilizam a proteína T1R3, portanto, é a outra proteína T1R que determina se o receptor é sensível a aminoácidos ou ao estímulo doce. Quando o gene que codifica a proteína T1R1 é removido em camundongos, eles tornam-se incapazes de perceber o sabor do glutamato e de outros aminoácidos, embora eles ainda demonstrem sensibilidade para o sabor doce e para outros estímulos gustatórios.

Semelhante a outros tipos de receptores gustatórios, a genética de diferentes espécies de mamíferos promove interessantes preferências e deficiências gustatórias. A maioria dos morcegos, por exemplo, não tem um receptor T1R1 funcional e, dessa forma, presume-se que não sinta o sabor de aminoácidos. Os morcegos-vampiros não têm genes funcionais para ambos os estímulos umami e doce. Os antepassados dos morcegos supostamente tinham receptores para os estímulos umami e doce, mas ainda se desconhece por que eles foram perdidos.

Considerando-se a similaridade entre o receptor para o estímulo umami e os receptores para os estímulos doce e amargo, não será surpresa para você que todos os três usem exatamente a mesma via de segundos mensageiros (ver Figura 8.7). Então, por que nós não confundimos o sabor dos aminoácidos com o de compostos químicos que estimulam os sabores doce e amargo? Relembrando, as células gustatórias expressam seletivamente apenas uma classe de proteína receptora gustatória. Existem células gustatórias específicas para o estímulo umami, como há células específicas para o estímulo doce e para o amargo. Os axônios gustatórios que elas estimulam, por sua vez, enviam mensagens ao cérebro, correspondentes aos estímulos umami, doce ou amargo.

Vias Centrais da Gustação

O principal fluxo da informação gustatória segue dos botões gustatórios para os axônios gustatórios primários, e daí para o tronco encefálico, depois subindo ao tálamo e, finalmente, chegando ao córtex cerebral (Figura 8.8). Três nervos cranianos contêm os axônios gustatórios primários e levam a informação gustatória ao cérebro. Os dois terços anteriores da língua e do palato enviam axônios para um ramo do nervo craniano VII, o *nervo facial*. O terço posterior da língua é innervado por um ramo do nervo craniano IX ou *nervo glossofaríngeo*. As regiões ao redor do pescoço, incluindo a glote, a epiglote e a faringe, enviam axônios gustatórios para um ramo do nervo craniano X, o *nervo vago*. Esses nervos estão envolvidos em uma variedade de outras funções motoras e sensoriais, porém todos os seus axônios gustatórios entram no tronco encefálico, reúnem-se em um feixe, e estabelecem sinapses dentro do **núcleo gustatório** delgado, que é parte do núcleo do *tracto solitário* no bulbo.



▲ FIGURA 8.8

Vias centrais da gustação. (a) A informação gustatória de regiões da língua e da cavidade da boca é conduzida para o bulbo por três nervos cranianos (VII, IX e X). (b) Os axônios gustatórios entram no núcleo gustatório do bulbo. Os axônios do núcleo gustatório fazem sinapse com neurônios do tálamo, que se projetam para o córtex gustatório primário em regiões do giro pós-central e do córtex insular. São mostrados os planos de secção através do ① bulbo e do ② prosencéfalo. (c) Resumo das vias gustatórias centrais.

As vias gustatórias divergem a partir do núcleo gustatório. A experiência consciente do gosto é presumivelmente mediada pelo córtex cerebral. O caminho para o neocórtex via tálamo é uma via comum para a informação sensorial. Os neurônios do núcleo gustatório fazem sinapses com um subgrupo de pequenos neurônios do **núcleo ventral posteromedial (núcleo VPM)**, uma porção

do tálamo que lida com a informação sensorial proveniente da cabeça. Os neurônios gustatórios do núcleo VPM enviam axônios ao **córtex gustatório primário** (localizado na área 36 de Brodmann e nas regiões insuloperculares do córtex). As vias gustatórias direcionadas para o tálamo e o córtex são primariamente ipsilaterais aos nervos cranianos que as suprem. Lesões no núcleo VPM do tálamo ou no córtex gustatório, como resultado de um acidente vascular encefálico, por exemplo, podem causar *ageusia*, a perda da percepção gustatória.

A gustação é importante para os comportamentos básicos, como o controle da alimentação e da digestão, os quais envolvem vias gustatórias adicionais. As células do núcleo gustatório projetam-se para uma variedade de regiões do tronco encefálico, principalmente no bulbo, envolvidas na deglutição, na salivacção, no refluxo, no vômito e nas funções fisiológicas básicas, como a digestão e a respiração. Além disso, a informação gustatória é distribuída para o hipotálamo e regiões relacionadas do telencéfalo basal (estruturas do sistema límbico; ver Capítulo 18). Essas estruturas parecem estar envolvidas na palatabilidade dos alimentos e na motivação para comer (Quadro 8.2). Lesões localizadas, no hipotálamo ou na amígdala, um núcleo na base do telencéfalo, podem levar um animal a um estado de voracidade crônica, ao desinteresse pelos alimentos ou à alteração de suas preferências alimentares.

A Codificação Neural da Gustação

Se você pretende projetar um sistema para codificar sabores, você pode começar com muitos receptores gustatórios específicos para muitos estímulos básicos (doce, azedo, salgado, amargo, chocolate, banana, manga, carne, queijo suíço, etc.). Então, você poderia conectar cada tipo de receptor, por um conjunto separado de axônios, aos neurônios no encéfalo, que também responderiam a apenas um sabor específico. Em todo o trajeto até o córtex, você esperaria encontrar



QUADRO 8.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Memórias de uma Refeição Ruim

Quando um de nós tinha 14 anos, ele terminou um dia divertido em um parque de diversões comendo mexilhões fritos, um de seus pratos favoritos da Nova Inglaterra. Em cerca de uma hora, ele estava nauseado, vomitando e teve o mais desagradável retorno de ônibus para casa. Presumivelmente, os mexilhões estavam estragados. Tristemente, durante anos depois desse episódio, ele não podia sequer imaginar comer mexilhões fritos novamente, e o simples cheiro deles lhe era repulsivo. A aversão ao mexilhão frito foi bastante específica. Não afetou sua preferência por outras comidas e nem afetou a diversão nos parques, passeios de ônibus ou a amizade com aqueles que estavam com ele no dia em que se sentiu mal.

O tempo passou e, quando o autor atingiu seus 30 anos, pôde voltar, felizmente, a comer mexilhões fritos. Ele também leu sobre uma pesquisa realizada por John Garcia, na Escola de Medicina de Harvard, na mesma época da experiência com mexilhões estragados. Garcia alimentou ratos com um líquido doce e alguns animais receberam, adicionalmente, uma droga que os fazia se sentirem mal por um curto período. Depois de uma única sessão desse tratamento, os ratos que tinham recebido a droga passaram a evitar permanentemente o estímulo doce. A aversão dos ratos foi específica para o

sabor do estímulo; eles não evitaram estímulos sonoros ou luminosos sob as mesmas condições.

Muitos estudos têm mostrado que o *aprendizado aversivo para sabor/odor* resulta em uma forma particularmente robusta de memória associativa. Ela é mais efetiva para estímulos alimentares (tanto a gustação quanto o olfato contribuem), requer notavelmente pouca experiência (tão pouca quanto uma única sessão) e pode durar um longo tempo – mais de 50 anos para algumas pessoas! E o aprendizado acontece mesmo que haja um longo retardo entre o alimento (o estímulo condicionado) e a náusea (estímulo não condicionado). Na natureza, essa é, obviamente, uma forma útil de aprendizado. Um animal não pode correr o risco de ser um aprendiz lento quando novos alimentos podem ser venenosos. Para o homem moderno, esse mecanismo de memória pode ser um tiro pela culatra; muitos mexilhões fritos perfeitamente bons deixaram de ser comidos. A aversão por alimentos pode ser um sério problema para pacientes com câncer fazendo quimioterapia ou radioterapia quando a náusea induzida por esses tratamentos torna muitos alimentos impalatáveis. Por outro lado, o aprendizado de aversão ao gosto tem sido usado para evitar o ataque de coiotes a ovelhas em fazendas e para ajudar pessoas na redução da dependência do álcool e dos cigarros.

neurônios específicos respondendo ao “doce” e ao “chocolate”, e o sabor de sorvete de chocolate envolveria um rápido disparo dessas células, e muito pouco das células para “salgado”, “azedo” ou “banana”.

Este conceito é a *hipótese da linha marcada* e, a princípio, parece simples e racional. No ponto inicial do sistema gustatório (as células receptoras), utilizamos algo semelhante a linhas marcadas de transmissão. Como vimos, células receptoras gustatórias individuais são, com frequência, seletivamente sensíveis a classes particulares de estímulo: doce, amargo ou umami. Algumas delas, no entanto, apresentam uma *sintonia mais ampla* aos estímulos; isto é, elas são menos específicas nas suas respostas. Elas podem ser estimuladas em certo grau por sal e ácido, por exemplo (ver Figura 8.3). Axônios gustatórios primários são ainda menos específicos do que as células receptoras gustatórias, e a maioria dos neurônios gustatórios centrais continua a apresentar uma ampla responsividade em todo o trajeto até o córtex. Em outras palavras, a resposta de uma única célula gustatória é frequentemente ambígua com relação ao alimento que está sendo provado; as marcas nas linhas gustatórias são mais incertas do que distintas.

As células no sistema gustatório são pouco específicas por várias razões. Se uma célula receptora gustatória tem dois mecanismos de transdução diferentes, ela responderá a dois tipos de estímulos gustatórios, ainda que possa responder mais fortemente a um deles. Além disso, sinais de células receptoras gustatórias convergem em axônios aferentes. Cada célula receptora faz sinapse com um axônio gustatório primário, que também recebe sinais de várias outras células receptoras, daquela papila e de papilas vizinhas. Isso significa que um axônio pode combinar as informações de sabor de diversas células gustatórias. Se uma dessas células é particularmente sensível ao estímulo ácido e outra ao estímulo salgado, então o axônio responderá ao sal e ao ácido. Este padrão continua ocorrendo no encéfalo: os neurônios do núcleo gustatório recebem sinapses de muitos axônios de diferentes especificidades gustatórias, e eles podem tornar-se menos seletivos para o sabor do que os axônios gustatórios primários.

Toda essa mistura de informação gustatória pode parecer um caminho ineficiente para se projetar um sistema de códigos. Por que não usar muitas células gustatórias altamente específicas? Em parte, a resposta pode ser porque necessitaríamos de uma enorme variedade de tipos de receptores e poderíamos não ter como responder a novos estímulos. Assim, quando você saboreia um sorvete de chocolate, como o encéfalo, partindo, aparentemente, de uma informação ambígua, consegue resolver qual o verdadeiro sabor do sorvete diante das milhares de outras possibilidades? A provável resposta é um esquema que inclui aspectos de linhas grosseiramente marcadas e um **código de população**, em que são usadas as respostas de um grande número de neurônios de sintonia mais ampla, em vez de respostas de um pequeno número de neurônios altamente específicos, para especificar as propriedades de um estímulo em particular, como um sabor.

Esquemas envolvendo códigos de população parecem ser usados em ambos os sistemas sensorial e motor do encéfalo, como veremos em capítulos posteriores. No caso da gustação, as células receptoras são sensíveis a poucos tipos de sabor, muitas vezes apenas um; os axônios gustatórios e os neurônios que essas células estimulam no encéfalo tendem a responder de forma mais ampla, por exemplo, forte para o amargo, moderado para o azedo e para o sal, e tendem a não responder ao estímulo doce (ver Figura 8.4). O encéfalo pode distinguir entre sabores alternativos somente por meio de uma grande população de células gustatórias com diferentes padrões de respostas. Um alimento ativa um determinado conjunto de neurônios, em que alguns respondem com disparos muito fortes, alguns com disparos moderados, e ainda outros não respondem, ou talvez até mesmo fiquem inibidos, abaixo de sua taxa espontânea de disparo (i.e., taxa

de disparo não estimulado). Um outro alimento estimula algumas das células ativadas pelo primeiro, mas também outras, e o padrão geral dos disparos é nitidamente diferente. A população relevante pode até mesmo incluir neurônios ativados pelo olfato, pela temperatura e por características de textura de um alimento. Certamente, a baixa temperatura e a cremosidade de um sorvete de chocolate contribuem para a nossa capacidade de distingui-lo de um bolo de chocolate.

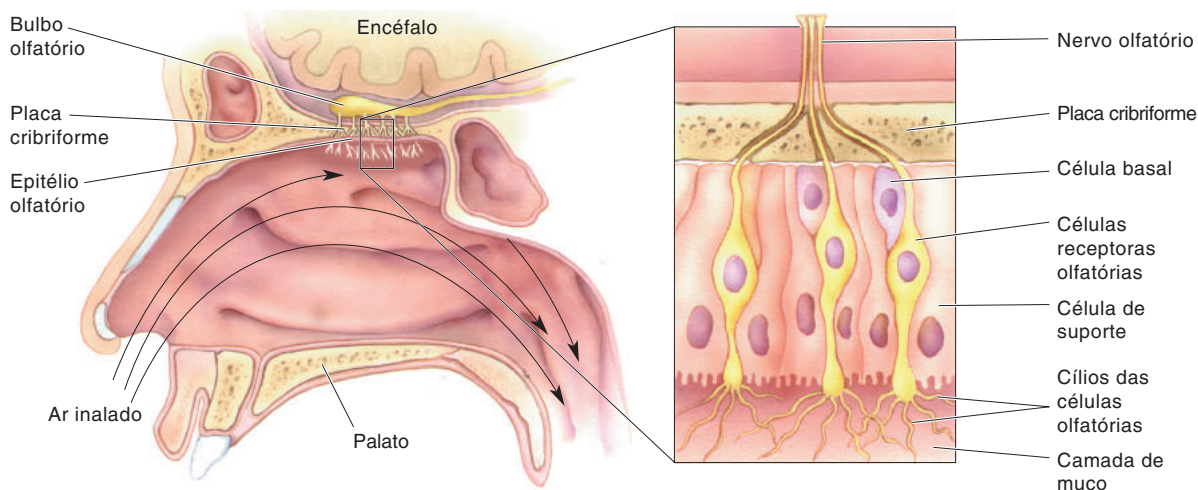
OLFATO

O olfato traz tanto bons quanto maus sinais. Ela combina-se com a gustação para nos ajudar a identificar alimentos e aumentar nossa apreciação de muitos deles. Contudo, ela também pode alertar sobre o perigo potencial de algumas substâncias (como carne estragada) ou lugares (ambiente repleto de fumaça). No olfato, os sinais relativos a odores ruins pode se sobrepor àqueles dos agradáveis. Segundo algumas estimativas, podemos sentir o odor de centenas de milhares de substâncias, mas somente cerca de 20% destas apresentam odor agradável. A prática ajuda no olfato: os profissionais de perfumes e de bebidas podem chegar a distinguir milhares de odores.

O olfato é também um modo de comunicação. Substâncias químicas liberadas pelo organismo, chamadas de **feromônios**, são sinais importantes para comportamentos reprodutivos, e elas também podem ser utilizadas para marcar território, identificar indivíduos e indicar agressão ou submissão. (O termo origina-se do grego *pherein*, que significa “transferência”, e *horman*, que significa “excitar”.) Embora sistemas de feromônios sejam bem desenvolvidos em muitos animais, a sua importância em seres humanos não está bem clara (Quadro 8.3).

Os Órgãos do Olfato

Nós não cheiramos com o nariz. Em vez disso, cheiramos com uma pequena e fina camada de células no alto da cavidade nasal, denominada **epitélio olfatório** (Figura 8.9). O epitélio olfatório tem três tipos celulares principais. As *células receptoras olfatórias* são os locais da transdução. Diferentemente das células receptoras gustatórias, os receptores olfatórios são neurônios genuínos, com axônios próprios que penetram no sistema nervoso central. As *células de*



▲ FIGURA 8.9

Localização e estrutura do epitélio olfatório. O epitélio olfatório consiste em uma camada de células receptoras olfatórias, células de suporte e células basais. As substâncias odoríferas dissolvem-se na camada de muco e contatam os cílios das células olfatórias. Os axônios das células olfatórias penetram a placa óssea cribriforme em seu caminho rumo ao SNC.



QUADRO 8.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Feromônios Humanos?

"Smells are surer than sounds and sights to make your heart strings crack." (Tradução livre: Odores, mais do que sons e visões, podem rebentar as cordas do coração.)

– Rudyard Kipling

Odores podem ter influência sobre as emoções e evocar memórias, mas quão importantes são eles para o comportamento humano? Cada um de nós tem um diferente conjunto de odores que marca nossa identidade tão precisamente quanto o fazem nossas próprias impressões digitais ou nossos genes. De fato, variações no odor corporal são provavelmente determinadas geneticamente. Cães de caça podem ter dificuldade para distinguir, pelo cheiro, gêmeos idênticos, mas não têm dificuldade para distinguir irmãos fraterno. Para alguns animais, a identidade do odor é essencial: quando um cordeiro nasce, a ovelha-mãe estabelece uma memória de longo prazo de seu cheiro específico e desenvolve um vínculo permanente com base principalmente em dicas olfatórias. Em uma fêmea de camundongo recentemente fertilizada, o cheiro de um macho estranho (mas não do seu parceiro recente, do qual ela se lembra) pode desencadear o aborto.

Os seres humanos têm a capacidade de reconhecer o odor de outros seres humanos. Bebês já com 6 dias de idade mostram uma clara preferência pelo odor do peito de sua própria mãe quando comparado ao odor de outras mães lactantes. As mães, por sua vez, geralmente podem identificar o odor de seu bebê entre várias outras crianças.

Há cerca de 30 anos, a pesquisadora Martha McClintock relatou que mulheres que passam muito tempo juntas (p. ex., como colegas de quarto de faculdade) observam com frequência uma sincronização de seus ciclos menstruais. Esse efeito é provavelmente mediado por feromônios. Em 1998, McClintock e Kathleen Stern, trabalhando na Universidade de Chicago, observaram que compostos inodoros obtidos de um grupo de mulheres (as "doadoras") podiam influenciar os períodos dos ciclos menstruais de outras mulheres (as "receptoras"). Substâncias químicas corporais fo-

ram coletadas, colocando-se compressas de algodão sob os braços das doadoras por, pelo menos, 8 horas. As compressas eram passadas sob as narinas das receptoras, que haviam concordado em também não lavar seus rostos por 6 horas. As receptoras não eram informadas sobre a origem das substâncias químicas nas compressas e não percebiam conscientemente qualquer odor nessas almofadas, exceto o do álcool usado como veículo. Contudo, dependendo da fase do ciclo menstrual da doadora, o ciclo da receptora era encurtado ou prolongado. Esses impressionantes resultados são as melhores evidências de que seres humanos podem se comunicar por meio de feromônios.

Muitos animais usam o *sistema olfatório acessório* para detectar feromônios e mediar uma variedade de comportamentos sociais, envolvendo maternidade, acasalamento, territorialidade e alimentação. O sistema acessório funciona em paralelo ao sistema olfatório primário. Ele consiste em regiões separadas na cavidade nasal quimicamente sensíveis, em particular o *órgão vomeronasal*, que se projeta para o *bulbo olfatório acessório* e, dali, fornece sinais de entrada para o hipotálamo. Contudo, parece provável que o *órgão vomeronasal* esteja ausente ou seja vestigial em pessoas maduras, e mesmo quando é identificável, não parece apresentar receptores proteicos funcionais ou conexões diretas com o encéfalo. Isso, por si só, não significa que os seres humanos perderam a sinalização com feromônios, uma vez que estes podem passar através dos principais órgãos olfatórios.

Napoleão Bonaparte uma vez escreveu para sua amada Josefina, pedindo-lhe que não tomasse banho por duas semanas até seu próximo encontro, assim ele poderia desfrutar de seus aromas naturais. O odor de uma mulher pode, de fato, ser fonte de excitação para homens sexualmente experientes, presumivelmente devido a associações aprendidas. Entretanto, ainda não há evidências convincentes de feromônios humanos que possam mediar atração sexual (em ambos os sexos) por meio de mecanismos inatos. Considerando-se as possíveis implicações comerciais de tais substâncias, certamente as pesquisas continuarão.

suporte são similares à glia; entre outras coisas, elas auxiliam na produção de muco. As *células basais* são a fonte de novos receptores. Os receptores olfatórios (de forma semelhante aos receptores gustatórios) crescem continuamente, morrem e regeneram-se em um ciclo que dura cerca de 4 a 8 semanas. De fato, as células receptoras olfatórias estão entre os poucos tipos de neurônios no sistema nervoso que são regularmente substituídos ao longo da vida.

O ato de "cheirar" leva o ar através das tortuosas passagens nasais, porém apenas uma pequena porcentagem desse ar passa sobre o epitélio olfatório. O epitélio produz uma fina cobertura de muco, que flui constantemente e é substituída a cada 10 minutos. Estímulos químicos presentes no ar, chamados de *odorantes*, dissolvem-se na camada de muco antes de atingirem as células receptoras. O muco consiste em uma solução aquosa contendo proteoglicanos (que contêm longas cadeias de açúcares), uma variedade de proteínas (incluindo anticorpos, enzimas e proteínas capazes de ligar odorantes) e sais. A presença de anticorpos no muco é crucial, uma vez que as células olfatórias podem ser uma via direta

para a entrada no encéfalo de alguns vírus (como o vírus da raiva) e de bactérias. As proteínas ligantes de odorantes também são importantes, pois são pequenas e solúveis e podem auxiliar a concentrar odorantes no muco.

O tamanho do epitélio olfatório é um indicador da acuidade olfatória de um animal. Os seres humanos são relativamente “maus farejadores” (embora possamos até mesmo detectar alguns sinais odoríferos em concentrações tão baixas quanto algumas partes por trilhão). A área da superfície do epitélio olfatório humano é de apenas cerca de 10 cm². O epitélio olfatório de certos cães pode ter mais de 170 cm², e os cães têm mais de 100 vezes mais receptores por centímetro quadrado do que os seres humanos. Farejando o ar acima do solo, os cães podem detectar as poucas moléculas odoríferas deixadas por alguém que passou por ali horas antes. Nós, seres humanos, somos capazes de sentir o cheiro do cão, no entanto, apenas quando ele lambe nossa face.

Neurônios Receptores Olfatórios

Os neurônios receptores olfatórios possuem um único e fino dendrito, que termina com uma pequena dilatação na superfície do epitélio (ver Figura 8.9). A partir dessa dilatação, há vários cílios longos e finos que se estendem para dentro da camada de muco. As substâncias odoríferas no muco ligam-se à superfície dos cílios e ativam o processo de transdução. No lado oposto da célula receptora olfatória, há um axônio muito fino e não mielinizado. Coletivamente, os axônios olfatórios constituem o *nervo olfatório* (nervo craniano I). Os axônios olfatórios não se juntam todos em um único feixe, como ocorre nos outros nervos cranianos. Em vez disso, depois de deixar o epitélio, pequenos grupos de axônios penetram em uma lâmina fina de osso, chamada de *placa cribriforme*, seguindo então para o **bulbo olfatório** (ver Figura 8.9). Os axônios olfatórios são frágeis, e em uma lesão traumática, como uma pancada na cabeça, as forças entre a placa cribriforme e o tecido circundante podem romper os axônios olfatórios. Após esse tipo de lesão, os axônios não podem crescer novamente, resultando em *anosmia*, a incapacidade de perceber odores.

A Transdução Olfatória. Embora células receptoras gustatórias utilizem diversos diferentes sistemas moleculares de sinalização, os receptores olfatórios provavelmente usam apenas um (Figura 8.10). Todas as moléculas de transdução estão nos cílios. A via olfatória pode ser resumida assim:

Substâncias odoríferas →

Ligação aos receptores odoríferos na membrana →

Estimulação de proteína G (G_{olf}) →

Ativação da adenilato-ciclase →

Formação de AMPc →

Ligação do AMPc ao canal catiônico ativado por nucleotídeo cíclico →

Abertura de canais catiônicos e influxo de Na^+ e Ca^{2+} →

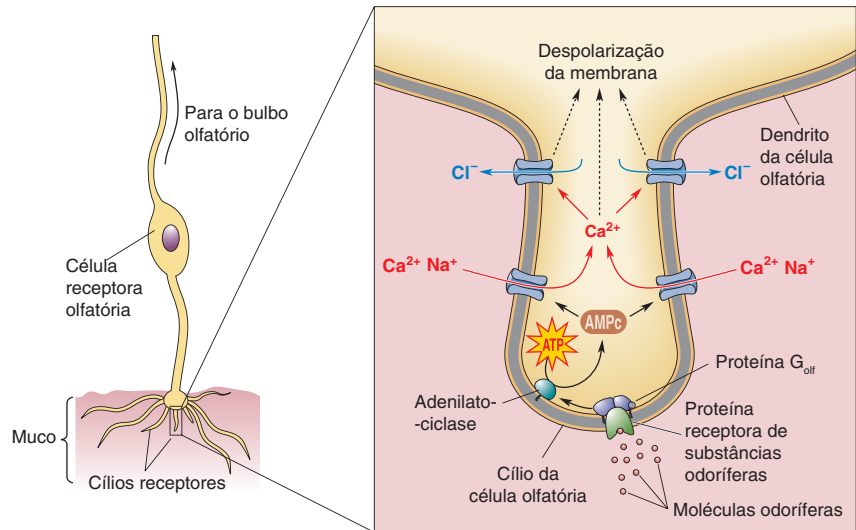
Abertura de canais de Cl^- ativados por Ca^{2+} →

Fluxo de corrente e despolarização da membrana (potencial de receptor).

Uma vez que os canais catiônicos ativados por AMPc estejam abertos, a corrente flui para dentro, e a membrana do neurônio olfatório despolariza (Figuras 8.10 e 8.11). Além de Na^+ , o canal ativado por AMPc permite que quantidades substanciais de Ca^{2+} entrem no cílio. Por sua vez, o Ca^{2+} intracelular desencadeia uma corrente de Cl^- ativada por Ca^{2+} que pode amplificar o potencial do receptor olfatório. (Este é um mecanismo distinto do habitual efeito de correntes de Cl^- , que inibem os neurônios. Em células olfatórias, a

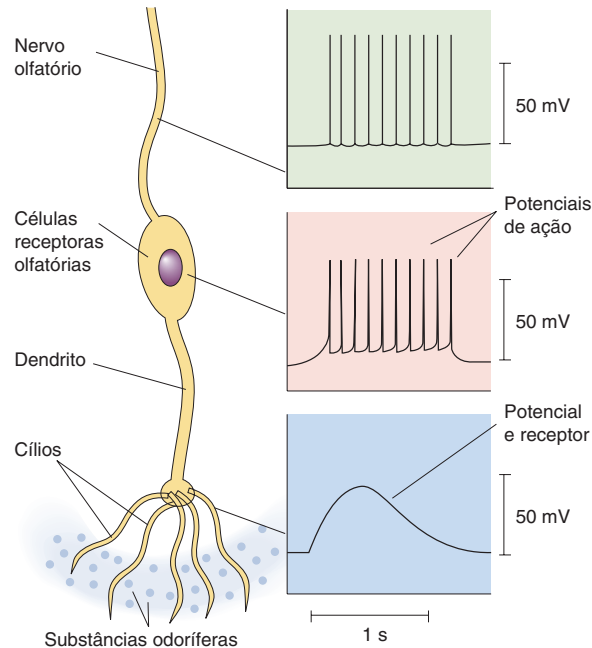
► FIGURA 8.10

Mecanismo de transdução em células receptoras olfatórias de vertebrados. O desenho à direita mostra um único cílio de uma célula receptora olfatória e as moléculas de sinalização da transdução olfatória que ele contém. G_{olf} é uma forma especial de proteína G encontrada apenas em células de receptores olfatórios.



► FIGURA 8.11

Registros de voltagem de uma célula receptora olfatória durante a estimulação. As substâncias odoríferas geram um potencial de receptor lento nos cílios; o potencial de receptor propaga-se ao longo do dendrito e desencadeia uma série de potenciais de ação no corpo celular da célula receptora olfatória. Por fim, os potenciais de ação (mas não potenciais de receptor) propagam-se continuamente ao longo do axônio do nervo olfatório.



concentração de Cl^- interna deve ser incomumente alta, de modo que uma corrente de Cl^- despolarize, em vez de hiperpolarizar, a membrana.) Se o potencial de receptor resultante for suficientemente grande, ele excederá o limiar para desencadear potenciais de ação no corpo celular, propagando espigas do axônio para o sistema nervoso central (SNC) (Figura 8.11).

A resposta olfatória pode ser encerrada por diferentes razões. As substâncias odoríferas difundem-se para longe, as enzimas na camada de muco podem degradá-las, e o AMPc na célula receptora pode ativar outras vias de sinalização que encerram o processo de transdução. Mesmo na presença continuada de um odorante, a intensidade percebida para um odor normalmente desaparece, uma vez que a resposta da célula receptora se adapta a um odorante dentro de cerca de um minuto. A diminuição da resposta, apesar da presença continuada de um estímulo, é chamada de *adaptação*, e veremos que é uma característica comum dos receptores em todos os sentidos.

Essa via de sinalização tem dois aspectos incomuns: as proteínas receptoras para ligação de substâncias odoríferas no início da via e os canais ativados por AMPc próximos ao final.

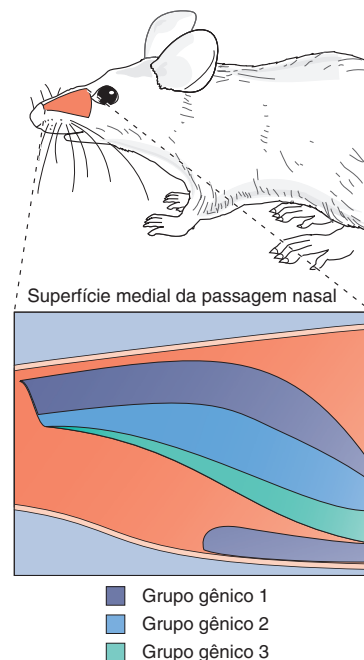
Proteínas Receptoras Olfatórias. As proteínas receptoras têm sítios de ligação para odorantes em sua superfície extracelular. Uma vez que pode discriminar milhares de substâncias odoríferas, você poderia achar que há muitos tipos diferentes de proteínas receptoras para elas. Seu palpite estaria certo, e, de fato, há um grande número de proteínas receptoras. Os pesquisadores Linda Buck e Richard Axel, trabalhando na Universidade Columbia, em 1991, descobriram que há mais de mil genes para proteínas de receptores odoríferos nos roedores, fazendo desta a maior família de genes já descoberta em mamíferos. Essa importante e surpreendente descoberta rendeu a Buck e Axel o Prêmio Nobel em 2004.

Os seres humanos têm menos genes de receptores olfatórios do que os roedores – cerca de 350 que codificam receptores proteicos funcionais –, mas esse ainda é um número muito grande. Os genes de receptores olfatórios compreendem cerca de 3 a 5% de todo o genoma dos mamíferos. Os genes de receptores estão espalhados pelo genoma, e quase todos os cromossomos apresentam pelo menos alguns deles. Cada gene de receptor tem uma estrutura única, o que permite que as proteínas codificadas por esses genes liguem odorantes diferentes. É também surpreendente que cada célula receptora olfatória parece expressar muito pouco dos diversos tipos de genes de receptores, na maioria dos casos, apenas um. Assim, em camundongos, existem mais de mil tipos diferentes de células receptoras, cada uma delas identificada pelo gene de receptor particularmente expresso. O epitélio olfatório está organizado em algumas grandes zonas, e cada zona contém células receptoras que expressam um diferente subconjunto de genes para receptores (Figura 8.12). Dentro de cada zona, os tipos de receptores individuais estão espalhados aleatoriamente (Figura 8.13a).

Os neurônios receptores no órgão vomeronasal de camundongos, cães, gatos e outros mamíferos expressam os seus próprios conjuntos de proteínas receptoras. As estruturas dos receptores proteicos para odor e dos receptores proteicos vomeronasais são surpreendentemente diferentes. Os receptores proteicos vomeronasais funcionais são em número bem menor (cerca de 180 em camundongos e talvez nenhum em seres humanos) em relação à quantidade de proteínas receptoras olfatórias. Os tipos de compostos químicos que os receptores vomeronasais detectam são apenas parcialmente conhecidos, mas é provável que alguns deles sejam feromônios (ver Quadro 8.3).

As proteínas receptoras olfatórias pertencem à grande família de proteínas chamadas de *receptores acoplados à proteína G*, os quais têm sete segmentos de alfa-hélices transmembrana. Os receptores acoplados à proteína G também incluem uma variedade de receptores de neurotransmissores, previamente descritos no Capítulo 6, e os receptores para os estímulos amargo, doce e umami, descritos anteriormente neste capítulo. Todos esses receptores são acoplados a proteínas G, as quais, por sua vez, transmitem um sinal para distintos sistemas de segundos mensageiros no interior da célula (células receptoras olfatórias usam um tipo particular de proteína G, denominada G_{olf}). Há crescentes evidências de que o único segundo mensageiro que medeia a transdução olfatória em vertebrados seja o AMPc. Alguns dos estudos mais convincentes utilizaram engenharia genética para produzir camundongos nocaute para proteínas críticas da via olfatória do AMPc (p. ex., G_{olf}); esses camundongos são inevitavelmente anósmicos para uma grande variedade de odores.

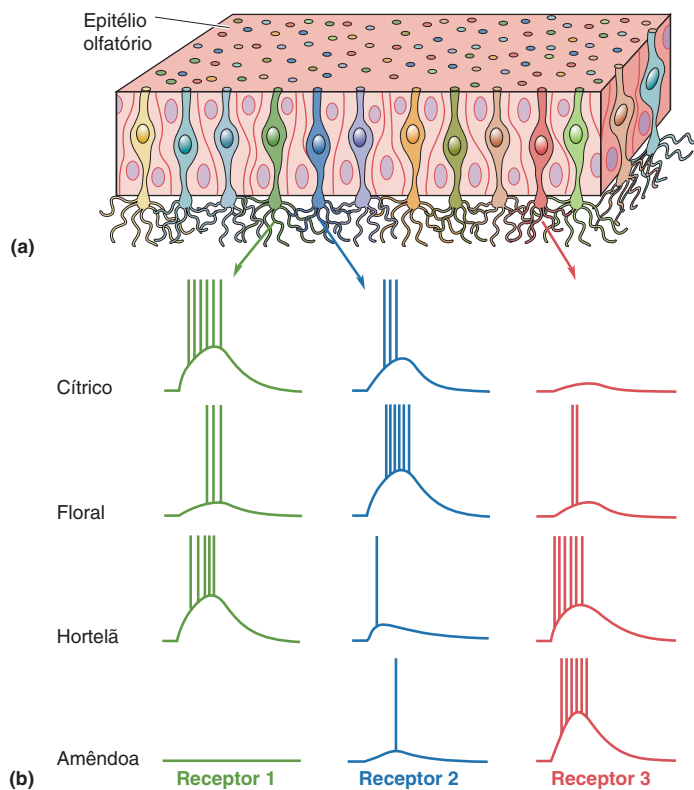
Canais Dependentes de AMPc. Nos neurônios, o AMPc é um segundo mensageiro bastante comum, mas a maneira como age na transdução olfatória



▲ **FIGURA 8.12**
Mapas da expressão de diferentes proteínas receptoras olfatórias no epitélio olfatório de um camundongo. Três grupos de genes foram mapeados nesse caso, e cada um tem uma zona de distribuição diferente e não sobreponível às demais. (Fonte: adaptada de Resler et al., 1993, p. 602.)

► FIGURA 8.13

Especificidade ampla de uma única célula receptora olfatória. (a) Cada célula receptora expressa uma única proteína receptora olfatória (aqui representadas pelas cores das células), e diferentes células estão espalhadas aleatoriamente dentro de uma região do epitélio. (b) Registros com microeletrodos de três células diferentes mostram que cada uma responde a muitos estímulos odoríferos, mas com preferências diferentes. Medindo a resposta de todas as três células receptoras, cada um dos quatro estímulos odoríferos pode ser distinguido claramente.



é bastante incomum. Tadashi Nakamura e Geoffrey Gold, trabalhando na Universidade Yale, em 1987, mostraram que uma população de canais presente nos cílios das células olfatórias responde diretamente ao AMPc; isto é, os canais são ativados por AMPc. No Capítulo 9, veremos que uma versão similar ao canal dependente de nucleotídeo cíclico é usada para transdução visual. Esta é mais uma demonstração de que a biologia é conservativa e que a evolução recicla suas boas ideias: os estímulos do olfato e da visão usam mecanismos moleculares muito semelhantes (Quadro 8.4).

Como os mil tipos de células receptoras usadas por camundongos podem discriminar entre dezenas de milhares de odores? Assim como a gustação, o olfato também envolve um esquema de código de população. Cada proteína receptora liga diferentes substâncias odoríferas com maior ou menor facilidade, e, portanto, a célula receptora é mais ou menos sensível a esses estímulos (Figura 8.13b). Algumas células são mais sensíveis à estrutura química das substâncias odoríferas às quais elas respondem, mas, em geral, cada receptor apresenta especificidade bastante ampla. Um corolário disso é que cada estímulo ativa muitos dos mil tipos de receptores. A concentração do odorante também é importante. Uma maior quantidade de odorante tende a gerar respostas mais fortes até que a força da resposta sature. Portanto, cada célula olfatória produz informação bastante ambígua sobre o tipo e a intensidade do estímulo odorífero. É o trabalho das vias olfatórias centrais originar respostas para o pacote completo de informações que chega do epitélio olfatório – código da população – e usá-lo para a subsequente classificação dos odores.

Vias Centrais do Olfato

Os neurônios receptores olfatórios projetam seus axônios para os dois bulbos olfatórios (Figura 8.14). Os bulbos são como uma terra encantada para



QUADRO 8.4

A ROTA DA DESCOBERTA



Canais da Visão e do Olfato

por Geoffrey Gold

A descoberta de canais iônicos dependentes de nucleotídeos cíclicos em células receptoras olfatórias fornece exemplos esclarecedores de como a ortodoxia científica pode inibir o progresso. Ironicamente, a história começa com o trabalho sobre visão. Os estudos sobre transdução visual começaram para valer após a descoberta, em 1971, de que a luz causa hidrólise de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) nos fotorreceptores. No entanto, foi somente a partir de 1985 que o método de fixação de membrana (*patch-clamp*) foi utilizado para demonstrar um efeito direto do GMPc sobre canais iônicos em fotorreceptores. Esse atraso não foi por falta de interesse, visto que havia pelo menos uma dúzia de laboratórios trabalhando com o mecanismo de transdução visual. Ao contrário, acredito que a ampla aceitação de fosforilação de proteínas como mecanismo de ação dos nucleotídeos cíclicos na maioria das células efetivamente suprimiu a curiosidade sobre outros efeitos (diretos) dos nucleotídeos cíclicos sobre os canais iônicos. O canal dependente de GMPc dos fotorreceptores foi descoberto por um grupo na antiga União Soviética, talvez porque estes cientistas foram menos influenciados pelo dogma que reinava nos países ocidentais.

A descoberta do canal olfatório dependente de nucleotídeo cíclico realizada por Tadashi Nakamura e por mim enfatiza a importância de escutar a batida de seu próprio tambor. Após a descoberta da adenilato-ciclase estimulada por odorante, em 1985, apenas alguns meses após a descoberta do canal dependente de GMPc dos fotorreceptores, nós (e provavelmente outros) pensamos que os cílios olfatórios poderiam conter um canal dependente de nucleotídeo cíclico. Isso aconteceu porque as semelhanças bioquímicas

entre as transduções visual e olfatória sugerem uma relação evolutiva entre fotorreceptores e células receptoras olfatórias. Assim, formulamos a hipótese de que, se as reações bioquímicas de transdução sensorial fossem conservadas ao longo da evolução, os canais iônicos também poderiam ser. No entanto, sabíamos que o processo de transdução estava localizado nos cílios, e estruturas tão pequenas como os cílios, que têm cerca de 0,2 μm de diâmetro, nunca haviam sido estudadas antes usando a técnica de fixação de membrana. Na verdade, a maioria das pessoas com quem falei pensava que seria impossível realizar essa técnica sobre a membrana dos cílios. Ainda assim, pensamos que poderia ser possível se pudéssemos fazer pipetas com aberturas em suas pontas menores do que o diâmetro ciliar. Isso foi fácil de realizar; foi necessário apenas aquecer as pontas das pipetas (ao ponto de derretimento) e esticá-las de forma ligeiramente mais longa do que de costume. Uma vez que obtivemos uma selagem de alta resistência nos cílios, foi feita a excisão do fragmento de membrana, e os registros da corrente foram realizados pelo modo convencional.

Talvez o aspecto mais irônico dessa história seja que o canal dos fotorreceptores foi descoberto por um grupo liderado por E. E. Fesenko, cujos trabalhos anteriores (e subsequentes) foram em proteínas de receptores olfatórios, ao passo que o nosso trabalho antes da descoberta do canal olfatório foi em fototransdução. Isso só mostra como pode ser interessante as pessoas explorarem novas áreas. Eu gostaria de salientar que o nosso era um projeto que nunca teria sido financiado pelo processo convencional de revisão para concessão de recursos, visto que era muito improvável que funcionasse.

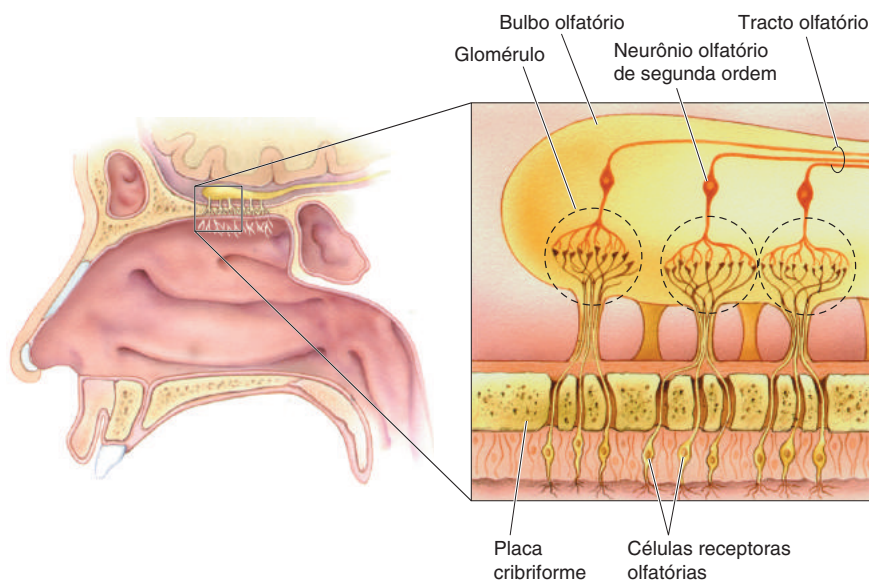


FIGURA 8.14

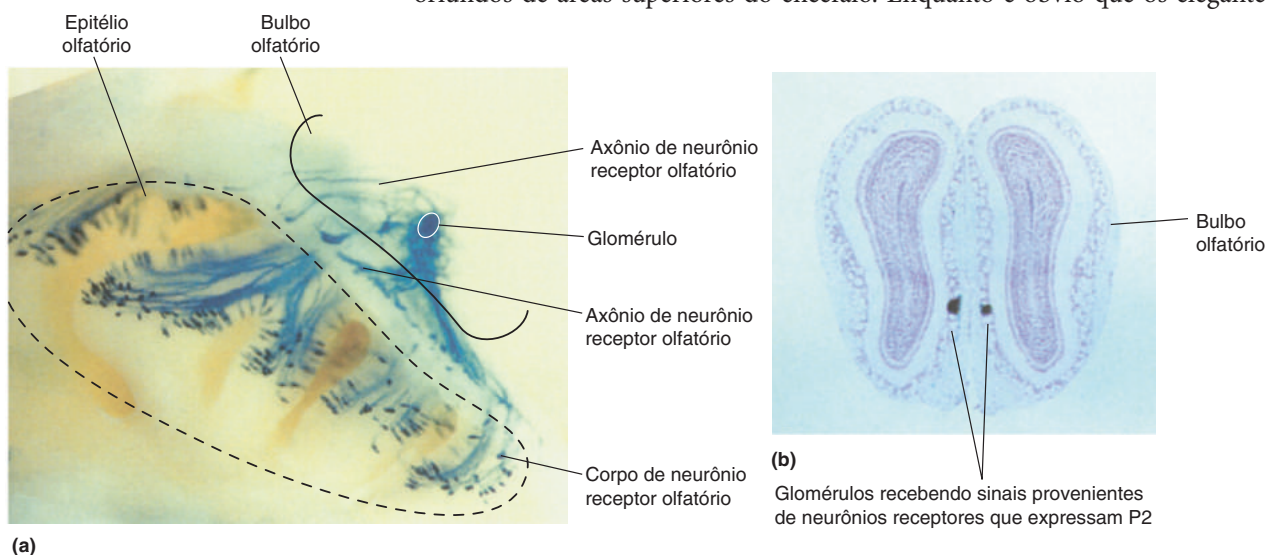
Localização e estrutura de um bulbo olfatório. Os axônios das células receptoras olfatórias atravessam a placa cribriforme e entram no bulbo olfatório. Depois de uma múltipla ramificação, cada axônio olfatório estabelece sinapse com neurônios olfatórios de segunda ordem dentro de um glomérulo esférico. Os neurônios de segunda ordem enviam axônios para outras regiões do encéfalo através do tracto olfatório.

um neurocientista, cheios de circuitos neurais com vários tipos de neurônios, arranjos dendríticos fascinantes, sinapses recíprocas incomuns e altos níveis de muitos neurotransmissores diferentes. A camada de entrada de cada bulbo em camundongos contém cerca de 2 mil estruturas esféricas, chamadas de **glomérulos**, cada um com cerca de 50 a 200 μm de diâmetro. Dentro de cada glomérulo, as terminações de cerca de 25 mil axônios olfatórios primários (axônios das células receptoras) convergem e finalizam nos dendritos de cerca de 100 neurônios olfatórios de segunda ordem.

Estudos recentes revelam que o mapeamento das células receptoras nos glomérulos é espantosamente preciso. Cada glomérulo recebe axônios de células receptoras de uma grande região do epitélio olfatório. Quando métodos de marcação molecular são utilizados para marcar cada neurônio receptor expressando um determinado tipo de gene receptor em camundongos – nesse caso, um gene chamado de *P2* –, podemos ver que todos os axônios marcados para *P2* convergem para apenas dois glomérulos em cada bulbo, um dos quais é mostrado na Figura 8.15a. Nenhum axônio parece estar fora de lugar, mas o nosso conhecimento sobre direcionamento axonal durante o desenvolvimento ainda não consegue explicar a precisão da focalização dos axônios olfatórios (ver Capítulo 23).

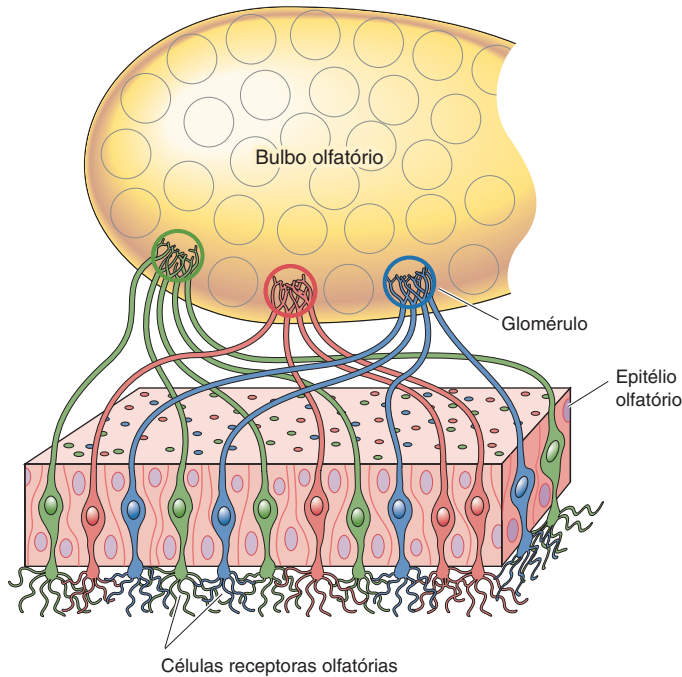
Esse mapeamento preciso também é consistente entre os dois bulbos olfatórios; cada bulbo tem apenas dois glomérulos marcados para *P2* em posições simétricas (Figura 8.15b). As posições dos glomérulos marcados para *P2* dentro de cada bulbo são consistentes de um camundongo para outro. Por fim, parece que cada glomérulo recebe sinais de apenas um tipo determinado de células receptoras. Isso significa que o arranjo dos glomérulos dentro do bulbo é um mapa muito ordenado dos genes de receptores expressos no epitélio olfatório (Figura 8.16) e, por consequência, um mapa da informação odorífera.

A informação olfatória é modificada por interações inibitórias e excitatórias dentro e entre os glomérulos e entre os dois bulbos. Os neurônios nos bulbos também estão sujeitos à modulação por sistemas de axônios descendentes, oriundos de áreas superiores do encéfalo. Enquanto é óbvio que os elegantes



▲ FIGURA 8.15

Convergência dos axônios de neurônios olfatórios no bulbo olfatório. Os neurônios receptores olfatórios que expressam um tipo particular de gene receptor enviam seus axônios para o mesmo glomérulo. **(a)** Em um camundongo, os neurônios receptores olfatórios que expressam o gene receptor *P2* foram marcados em azul, e cada neurônio envia seu axônio para o mesmo glomérulo no bulbo olfatório. Nesta imagem, apenas um único glomérulo com axônios *P2* é visível. **(b)** Quando os dois bulbos foram cortados em secção transversal, foi possível ver que os axônios marcados para *P2* se projetam para glomérulos posicionados simetricamente em cada bulbo. (Fonte: adaptada de Mombaerts et al., 1996, p. 680.)



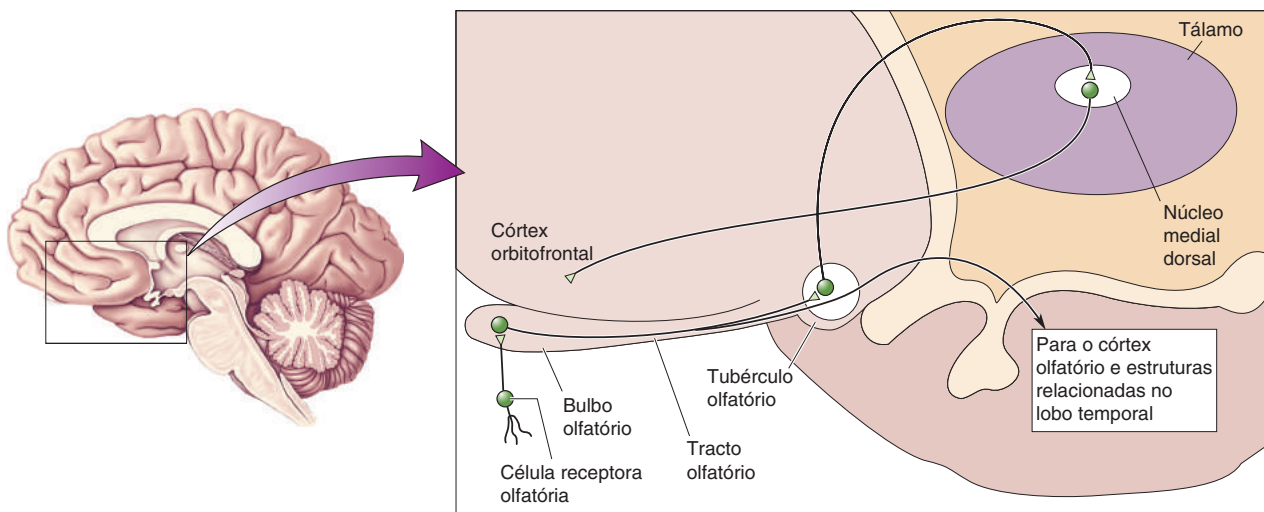
◀ FIGURA 8.16

Mapeamento específico de neurônios receptores olfatórios nos glomérulos.

Cada glomérulo recebe sinais apenas de células receptoras olfatórias expressando um tipo particular de gene para uma proteína receptora. As células receptoras expressando um determinado gene estão representadas por cores diferentes.

circuitos dos bulbos olfatórios têm importantes funções, não está inteiramente claro quais funções são essas. É provável que eles comecem a separar sinais odoríferos em categorias amplas, independentemente de suas intensidades e possíveis interferências de outros estímulos odoríferos. A identificação precisa de um odor provavelmente requer um processamento posterior nos próximos estágios do sistema olfatório.

Muitas estruturas encefálicas recebem conexões olfatórias. Os axônios de saída dos bulbos olfatórios seguem através dos tractos olfatórios e projetam-se diretamente para vários alvos, alguns dos quais são ilustrados na Figura 8.17. Entre os alvos mais importantes estão a região primitiva do córtex cerebral, denominada **córtex olfatório**, e algumas estruturas vizinhas, no lobo temporal.



▲ FIGURA 8.17

Vias olfatórias centrais. Os axônios do tracto olfatório ramificam-se e entram em muitas regiões do prosencéfalo, incluindo o córtex olfatório. O neocórtex é atingido apenas por uma via que faz sinapse no núcleo medial dorsal do tálamo.

Essa anatomia torna o olfato muito singular. Todos os outros sistemas sensoriais *primeiro* passam a informação através do tálamo antes de projetá-la para o córtex cerebral. O arranjo olfatório resulta em uma influência incomumente direta e distribuída sobre partes do prosencéfalo que têm algum papel na discriminação do odor, na emoção, na motivação e em certos tipos de memória (ver Capítulos 16, 18, 24 e 25). Percepções conscientes do odor podem ser mediadas por um caminho que parte do *tubérculo olfatório*, seguindo para o *núcleo dorsomedial* do tálamo e dali para o *córtex orbitofrontal* (situado atrás dos olhos).

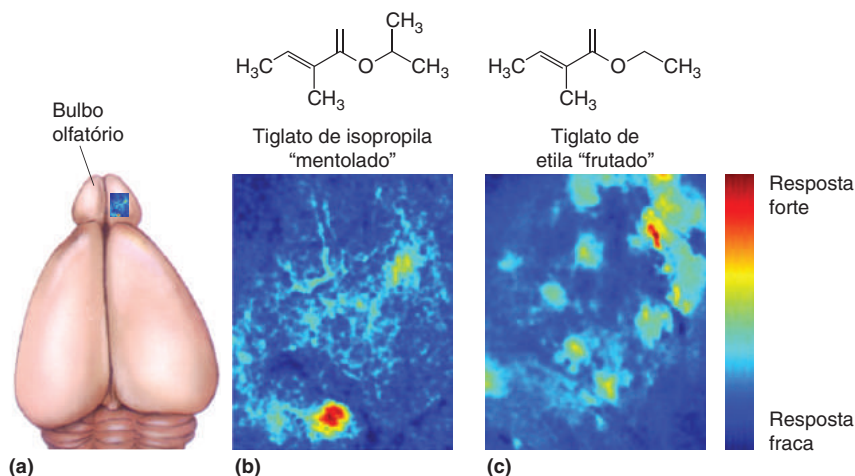
Representações Espacial e Temporal da Informação Olfatória

No olfato, encaramos um aparente paradoxo, similar ao da gustação. Receptores individuais são amplamente sintonizados em seus estímulos; isto é, cada célula é sensível para uma ampla variedade de estímulos químicos. Entretanto, quando aspiramos essas mesmas substâncias, podemos facilmente discriminá-las. Contudo, o que o encéfalo como um todo faz que as células olfatórias não conseguem? Discutiremos três ideias importantes: (1) cada estímulo odorífero é representado pela atividade de uma grande população de neurônios; (2) os neurônios que respondem a determinados estímulos podem estar organizados em mapas espaciais; e (3) a organização temporal dos potenciais de ação pode ser um código essencial para determinados estímulos.

Código Olfatório de População. Como na gustação, o sistema olfatório usa as respostas de uma grande população de receptores para codificar um estímulo específico. Um exemplo simplificado é mostrado na Figura 8.13b. Na presença de um odor cítrico, nenhum dos três tipos de células receptoras pode distingui-lo individualmente de outros odores. Entretanto, examinando-se a *combinação* de respostas das três células, o encéfalo pode, sem ambiguidade, distinguir o odor cítrico do floral, da hortelã e da amêndoa. Ao usar a codificação da população, você pode ter uma ideia de como um sistema olfatório com mil diferentes receptores pode ser capaz de reconhecer tantos odores diferentes. De fato, uma recente estimativa aponta que seres humanos podem discriminar pelo menos um trilhão de combinações diferentes de estímulos odoríferos.

Mapas Olfatórios. Um **mapa sensorial** é um arranjo ordenado de neurônios que se correlaciona com certos aspectos do ambiente. Registros de microeletrodos mostram que muitos neurônios receptores respondem à apresentação de uma única substância odorífera, e que essas células estão distribuídas em uma ampla área do epitélio olfatório (ver Figura 8.13). Isso é coerente com a distribuição difusa de cada gene para receptores. Entretanto, como vimos, os axônios de cada tipo de célula receptora fazem sinapses em determinados glomérulos no bulbo olfatório. Esse arranjo produz um mapa sensorial em que os neurônios em um lugar específico no bulbo respondem a odores particulares. Os mapas de regiões ativadas por um estímulo químico podem ser visualizados com métodos especiais de registro. Experimentos revelam que, enquanto um odor especial ativa muitos neurônios do bulbo, as posições dos neurônios formam padrões *espaciais* complexos, mas reproduzíveis. Isso é evidente a partir da experiência mostrada na Figura 8.18, em que um produto químico com odor de menta ativa um padrão de glomérulos e um aroma frutado ativa um padrão completamente diferente. Assim, o aroma de uma determinada substância química é convertido em um mapa específico definido pelas posições dos neurônios ativos no “espaço neural” dos bulbos, e a forma do mapa depende da natureza e da concentração do odorante.

Você verá nos capítulos seguintes que cada sistema sensorial utiliza seus mapas espaciais, talvez para muitos propósitos diferentes. Na maioria dos casos,

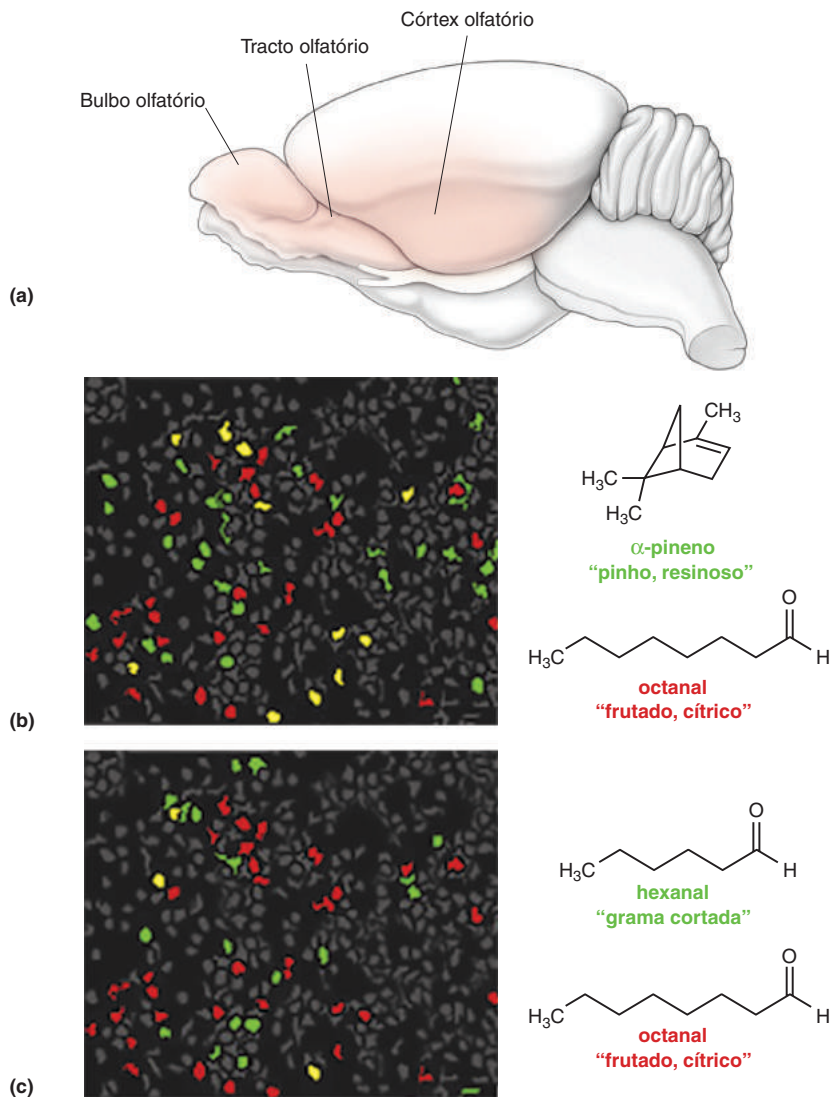


▲ FIGURA 8.18

Mapas de ativação neural do bulbo olfatório. A atividade dos neurônios nos glomérulos de um bulbo olfatório de camundongo foi registrada por meio de um método óptico especializado. As células expressam uma proteína fluorescente sensível a níveis de Ca^{2+} intracelular. Dessa forma, a atividade neuronal foi observada pelas alterações na quantidade de luz emitida pela proteína. As cores nos mapas representam níveis diferentes de atividade neural; cores mais quentes (vermelho e cor de laranja) representam mais atividade. Os glomérulos ativados aparecem como pontos coloridos. **(a)** O retângulo azul mostra a área de um bulbo olfatório que foi mapeada. Diferentes estímulos odoríferos evocam diferentes padrões espaciais de ativação neural no bulbo olfatório. O tiglate de isopropila **(b)** que possui aroma de menta para seres humanos, e o tiglate de etila **(c)** com aroma frutado ativam padrões completamente diferentes no glomérulo. (Fonte: adaptada de Blauvelt et al., 2013, Figura 4.)

os mapas correspondem obviamente a aspectos do mundo sensorial. Por exemplo, no sistema visual há mapas de espaços visuais, no sistema auditivo existem mapas de frequência de som e no sistema somatossensorial há mapas de superfície corporal. Os mapas dos sentidos químicos são insólitos porque os estímulos em si não possuem propriedades espaciais significativas. Enquanto a visão de um gambá passando na sua frente permite que você determine *qual* animal é e *onde* ele está, o odor por si só pode revelar somente *qual* animal pode ser, mas não a sua posição. (Ao movimentar sua cabeça ao redor, você pode localizar odores apenas de forma grosseira.) A característica mais crítica de cada odorante é sua estrutura química, e não sua posição no espaço. Uma vez que o sistema olfatório não precisa mapear o padrão espacial de um odor da mesma forma como o sistema visual mapeia os padrões espaciais de luz, os mapas neurais para odores podem ter outros propósitos, como a discriminação dentro de um número gigantesco de possíveis substâncias químicas diferentes. Estudos recentes do córtex olfatório mostram que cada odor distinto desencadeia atividade em um subconjunto diferente de neurônios. No experimento mostrado na Figura 8.19, o octanal, que apresenta odor de laranja, estimula um grupo de neurônios que são, na sua maioria, diferentes dos neurônios que são estimulados por α -pineno, que tem aroma de pinho, ou por hexanal, com aroma de grama, semelhante à grama recém-cortada (Figura 8.19).

Contudo, o encéfalo realmente utiliza mapas neurais para o olfato para distinguir entre substâncias químicas? Não sabemos. Para um mapa ser útil, deve haver algo capaz de lê-lo e entendê-lo. Com prática e “óculos muito especiais”, poderemos um dia ler, com nossos próprios olhos, o “alfabeto” dos odores mapeados na superfície do bulbo olfatório. Isso pode aproximar-se, a grosso modo, do que é feito pelas regiões superiores do sistema olfatório, mas até agora não há evidências de que o córtex olfatório tenha essa capacidade. Uma ideia alternativa é a de que os mapas espaciais não codificariam os odores de fato, mas seriam simplesmente



► FIGURA 8.19

Mapas de ativação neural do córtex olfatório. Diversos neurônios do córtex olfatório de camundongo tiveram sua atividade registrada por meio de um método óptico especializado. As células foram carregadas com um corante fluorescente sensível a Ca^{2+} , e a atividade neural foi então avaliada por meio de alterações na quantidade de luz emitida. **(a)** As regiões olfatórias estão sombreadas em cor de laranja. **(b)** Os neurônios sensíveis ao odor de pinho do α -pineno foram marcados em verde, os neurônios que respondem ao aroma frutado de octanal foram marcados em vermelho e as células que respondem a ambos apresentam a cor amarela. **(c)** Os neurônios sensíveis ao odor de grama do hexanal foram marcados em verde, aqueles sensíveis ao odor frutado de octanal foram marcados em vermelho, e as células que respondem a ambos aparecem na cor amarela. Cada um dos três odorantes ativa um padrão bem diferente de neurônios corticais. (Fonte: adaptada de Stettler e Axel, 2009, p. 858.)

a mais eficiente maneira de o sistema nervoso formar conexões apropriadas entre conjuntos relacionados de neurônios (p. ex., células receptoras e células glomerulares). Com o mapeamento ordenado, o comprimento dos axônios e dos dendritos pode ser minimizado. Os neurônios com funções similares interconectam-se mais facilmente se forem vizinhos. O mapa espacial resultante pode ser simplesmente um efeito secundário desses requerimentos do desenvolvimento, em vez de ser um mecanismo fundamental de representação sensorial em si.

Codificação Temporal no Sistema Olfatório. Há evidências crescentes de que os padrões *temporais* de espigas em neurônios olfatórios são características essenciais da codificação olfatória. Em comparação com muitos sons e imagens, odores são estímulos inerentemente lentos. Então, a rápida organização temporal de potenciais de ação não é necessária para codificar a organização temporal de odores. A **codificação temporal**, a qual depende da organização temporal dos potenciais de ação, pode, em vez disso, representar a qualidade dos odores. Sugestões acerca da possível importância dessa precisa organização temporal são fáceis de se encontrar. Os pesquisadores conhecem, há muitas décadas, o fato de que o bulbo olfatório e o córtex olfatório geram oscilações de atividade quando estímulos odoríferos são apresentados aos receptores, mas a relevância

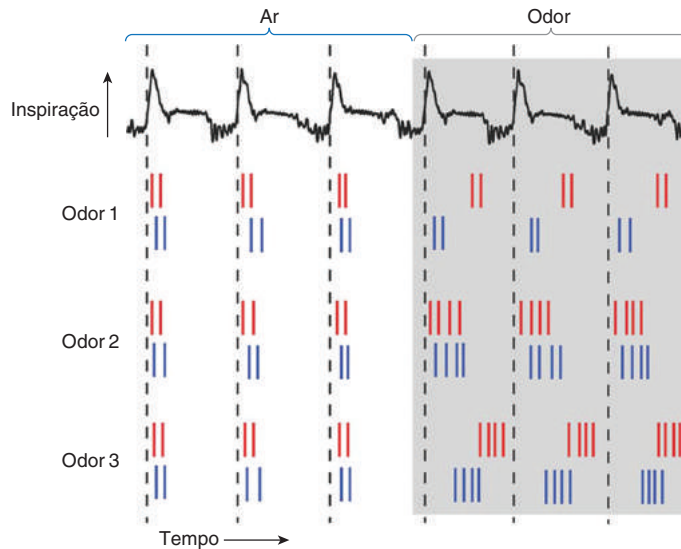


FIGURA 8.20

Os padrões de espigas podem incluir alterações de número, taxa e organização temporal. Na medida em que um camundongo inspirou (traço preto na parte superior) primeiro somente ar e em seguida ar com odorantes, a atividade de dois neurônios no bulbo olfatório foi registrada. As espigas das duas células estão representadas por linhas vermelhas e azuis. Ambas as células tendem a apresentar dois potenciais de ação durante a inspiração de ar somente. O odor 1 não alterou o número de espigas, mas fez a célula vermelha produzir potenciais de ação muito mais tarde no ciclo respiratório. O odor 2 aumentou o número de espigas, sem alterar sua organização temporal. O odor 3 aumentou o número de espigas e atrasou seu início. (Fonte: Dhawale et al., 2010, p. 1411.)

desses ritmos ainda é desconhecida. Padrões temporais são também evidentes nos mapas espaciais de odores, pois eles, às vezes, mudam de forma durante a estimulação com um único odor.

Estudos recentes com insetos e roedores forneceram algumas das provas mais convincentes para os códigos temporais de odores (Figura 8.20). O registro dos sistemas olfatórios de camundongos e insetos demonstram que a informação de odor é codificada pela temporização detalhada de potenciais de ação dentro de células e entre os grupos de células, bem como pelo número, padrão temporal, ritmicidade e sincronia das espigas célula a célula.

Entretanto, assim como para os mapas espaciais, demonstrar que a informação é veiculada pela organização temporal precisa dos potenciais é apenas um primeiro passo; provar que o cérebro de fato *utiliza* essa informação é muito mais difícil. Em um experimento fascinante com abelhas, Gilles Laurent e colaboradores, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, foram capazes de interromper a sincronia rítmica de respostas ao odor sem afetar seus potenciais de ação de resposta. Essa perda da sincronia dos potenciais mostrou estar associada à perda da capacidade das abelhas de discriminar entre estímulos olfatórios similares, mas não entre categorias amplas de odores. A implicação é que a abelha analisa um odor não só pela percepção de *quais* neurônios olfatórios disparam, mas também *quando* eles disparam. Será interessante saber se processos similares ocorrem nos sistemas olfatórios de mamíferos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sentidos químicos são um bom lugar para se começar a aprender acerca dos sistemas sensoriais, pois o olfato e a gustação são as mais básicas das sensações. O olfato e a gustação utilizam uma variedade de mecanismos de transdução para reconhecer o enorme número de substâncias químicas encontradas no ambiente. Ainda assim, os mecanismos moleculares de transdução são muito similares aos sistemas de sinalização utilizados em todas as células do corpo para funções tão diversas quanto a neurotransmissão e a fertilização. Veremos que os mecanismos de transdução em outros sistemas sensoriais são também altamente especializados e derivados de processos celulares comuns. Notáveis paralelos têm sido estabelecidos, como a similaridade molecular entre as células sensoriais do olfato e da visão.

Princípios sensoriais comuns também se estendem ao nível dos sistemas neurais. A maioria das células sensoriais apresenta especificidade ampla em relação a seus estímulos. Isso significa que o sistema nervoso deve usar códigos de população para representar e analisar informações sensoriais, resultando em uma percepção notavelmente precisa e detalhada. Populações de neurônios são frequentemente arranjadas em mapas sensoriais dentro do encéfalo. A organização temporal de potenciais de ação pode representar a informação sensorial em vias ainda não compreendidas. Nos próximos capítulos, observaremos tendências similares para as bases anatômicas e fisiológicas dos sistemas que lidam com a luz, os sons e a pressão.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

gustação (p. 266)
olfato (p. 266)
quimiorreceptores (p. 266)

Gustação

papila (p. 269)
botão gustatório (p. 269)

célula receptora gustatória (p. 269)
potencial do receptor (p. 270)
transdução (p. 271)
núcleo gustatório (p. 275)
núcleo ventral posteromedial (VPM) (p. 276)
córtex gustatório primário (p. 277)
código de população (p. 278)

Olfato

feromônios (p. 279)
epitélio olfatório (p. 279)
bulbo olfatório (p. 281)
glomérulo (p. 286)
córtex olfatório (p. 287)
mapa sensorial (p. 288)
codificação temporal (p. 290)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. A maioria dos sabores envolve alguma combinação dos cinco sabores básicos. Que outros fatores sensoriais podem ajudar a definir a percepção específica associada a um determinado alimento?
2. A transdução do estímulo salgado é conseguida, em parte, por um canal permeável ao Na^+ . Por que um canal de membrana permeável ao açúcar seria um mecanismo fraco para a transdução de estímulo doce?
3. As substâncias químicas que têm sabor doce, amargo e umami ativam as mesmas vias intracelulares de sinalização. Considerando esse fato, como você poderia explicar que o sistema nervoso pode distinguir os sabores de açúcares, alcaloides e aminoácidos?
4. Por que o tamanho do epitélio olfatório dos animais e, conseqüentemente, o número das células receptoras, estaria relacionado com sua acuidade olfatória?
5. As células receptoras gustatórias e olfatórias sofrem um constante ciclo de crescimento, maturação e morte. Portanto, as conexões que elas fazem com o encéfalo devem ser também continuamente renovadas. Você poderia propor um conjunto de mecanismos que permitissem às conexões serem refeitas de uma maneira específica repetidas vezes durante a vida?
6. Se o sistema olfatório usa algum tipo de mapeamento espacial para codificar odores específicos, como o resto do encéfalo pode ler esse mapa?

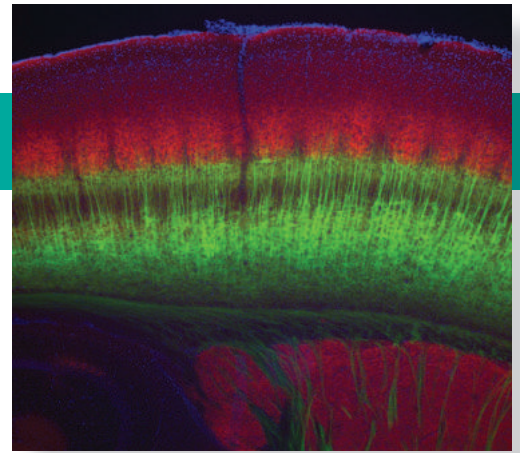


LEITURAS ADICIONAIS

- Kinnamon SC. 2013. Neurosensory transmission without a synapse: new perspectives on taste signaling. *BMC Biology* 11:42.
- Liblerles SD. 2014. Mammalian pheromones. *Annual Review of Physiology* 76:151-175.
- Liman ER, Zhang YV, Montell C. 2014. Peripheral coding of taste. *Neuron* 81: 984-1000.
- Murthy VN. 2011. Olfactory maps in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 34:233-258.
- Stettler DD, Axel R. 2009. Representations of odor in the piri-form cortex. *Neuron* 63: 854-864.
- Zhang X, Firestein S. 2002. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neuroscience* 5:124-133.

CAPÍTULO 9

O Olho



INTRODUÇÃO

PROPRIEDADES DA LUZ

- A Luz
- A Óptica

A ESTRUTURA DO OLHO

- Anatomia Geral do Olho
- Aparência Oftalmoscópica do Olho

QUADRO 9.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Demonstrando os Pontos Cegos de seu Olho

- Anatomia da Secção Transversal do Olho

QUADRO 9.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Disfunções da Visão

A FORMAÇÃO DA IMAGEM PELO OLHO

- Refração pela Córnea
- Acomodação pelo Cristalino

QUADRO 9.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Corrigindo a Visão

- O Reflexo Pupilar à Luz
- O Campo Visual
- Acuidade Visual

ANATOMIA MICROSCÓPICA DA RETINA

- A Organização Laminar da Retina
- A Estrutura de um Fotorreceptor

QUADRO 9.4 A ROTA DA DESCOBERTA: Vendo Através do Mosaico de Fotorreceptores, por David Williams

- Diferenças Regionais na Estrutura da Retina e Suas Consequências na Visão

FOTOTRANSDUÇÃO

- Fototransdução nos Bastonetes
- Fototransdução nos Cones
- Percepção de Cores*

QUADRO 9.5 DE ESPECIAL INTERESSE: A Genética e as Cores que Vemos

- Adaptação à Escuridão e à Claridade
 - O Papel do Cálcio na Adaptação à Claridade*
 - Adaptação Local à Escuridão, à Claridade e às Cores*

O PROCESSAMENTO NA RETINA E SUAS EFERÊNCIAS

- O Campo Receptivo
- Os Campos Receptivos das Células Bipolares
- Os Campos Receptivos das Células Ganglionares
 - Relações de Estrutura-Função*
 - Células Ganglionares de Oposição de Cores*
- Fotorreceptores em Células Ganglionares
- Processamento em Paralelo

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

A **visão** é um sentido notável – permite-nos apreciar objetos tão minúsculos e próximos como um mosquito pousado na ponta de nosso nariz, ou tão colossais e distantes quanto uma galáxia distante centenas de milhares de anos-luz. A sensibilidade à luz capacita os animais, entre eles os seres humanos, a detectar presas, predadores e parceiros do sexo oposto. Devido à luz que atinge nossas retinas após ser refletida pelos objetos ao nosso redor, nós, de certo modo, identificamos o mundo complexo que nos cerca. Embora esse processo pareça ser realizado sem grande esforço, ele é, na verdade, extremamente complexo. De fato, a construção de sistemas visuais computacionais tem sido um desafio extraordinário, mesmo que apenas dotados de pequena fração das capacidades do sistema visual humano.

A luz consiste em energia eletromagnética emitida na forma de ondas. Vivemos em um turbulento mar de radiação eletromagnética. Como em qualquer oceano, há ondas grandes e pequenas, ondas rápidas e ondas que se arrastam lentamente até a praia. As ondas colidem com os objetos, são absorvidas, espalhadas, refletidas e desviadas. Devido à natureza das ondas eletromagnéticas e às suas interações com o ambiente, o sistema visual consegue extrair informação acerca do mundo. É uma tarefa imensa e requer muita maquinaria neural. Todavia, a progressiva especialização da visão ao longo da evolução dos vertebrados trouxe vantagens surpreendentes. Essa especialização permitiu o surgimento de novas formas de comunicação, originou mecanismos encefálicos capazes de prever trajetórias de objetos e eventos no tempo e no espaço, facultou novas formas de produção de imagens mentais e abstrações e culminou com a criação do mundo da arte. A importância da visão pode ser exemplificada pelo fato de que mais de um terço do córtex cerebral humano está comprometido com a análise do mundo visual.

O sistema visual dos mamíferos começa pelo olho. No fundo deste órgão, encontra-se a **retina**, a qual contém fotorreceptores especializados na conversão de energia luminosa em atividade neural. A cavidade do olho atua como uma câmera fotográfica, projetando imagens nítidas do mundo sobre a retina. Como uma câmera, o olho ajusta-se automaticamente às diferenças de iluminação e focaliza automaticamente objetos de interesse. O olho também pode rastrear objetos de interesse (por movimentos oculares) e manter limpas as suas superfícies transparentes (por meio das lágrimas e do piscar dos olhos).

Embora muitas das funções do olho se assemelhem às de uma câmera, a retina é capaz de fazer muito mais do que simplesmente registrar passivamente os níveis de luz no espaço observado. De fato, como mencionado no Capítulo 7, a retina é efetivamente uma porção do encéfalo. (Pense nisso na próxima vez em que estiver olhando alguém nos olhos.) Em um certo sentido, cada olho tem duas retinas superpostas, uma especializada em baixos níveis de iluminação, como o que experimentamos do crepúsculo até o alvorecer do dia, e outra especializada em altos níveis de iluminação e na detecção da cor, geralmente utilizada durante o dia. Independentemente da hora do dia, contudo, o sinal de saída da retina não é uma representação fiel da intensidade da luz que sobre ela incide. A retina é, sobretudo, especializada na detecção de *diferenças* na intensidade da luz que cai sobre diferentes porções dela. O processamento de imagens começa na retina muito antes de qualquer informação visual alcançar o resto do encéfalo.

Os axônios dos neurônios retiniais reúnem-se em feixes, constituindo os nervos ópticos, encarregados de distribuir a informação visual (na forma de potenciais de ação) a diversas estruturas encefálicas que realizam diferentes funções. Algumas dessas estruturas estão envolvidas na regulação dos ritmos biológicos, sincronizando-os com o ciclo claro-escuro diário; outras estão envolvidas no

controle da posição do olho e de suas propriedades ópticas. Contudo, a primeira estação sináptica na via que serve à percepção visual ocorre em um grupo de células do tálamo dorsal, o *núcleo geniculado lateral* ou *NGL*. A partir do NGL, a informação ascende ao córtex cerebral, onde será interpretada e lembrada.

Neste capítulo, estudaremos o olho e a retina. Veremos como a luz transmite informação até o sistema visual, como o olho forma imagens sobre a retina e como esta converte a energia luminosa em sinais neurais que podem ser utilizados para extrair informação sobre diferenças de luminância* e de atributos da cor. No Capítulo 10, percorreremos o resto da via visual, partindo do olho e seguindo, através do tálamo, até as regiões corticais.

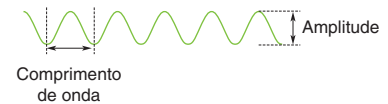
PROPRIEDADES DA LUZ

O sistema visual utiliza a luz para formar imagens do mundo ao nosso redor. Revisaremos brevemente, a seguir, as propriedades físicas da luz e as suas interações com o ambiente.

A Luz

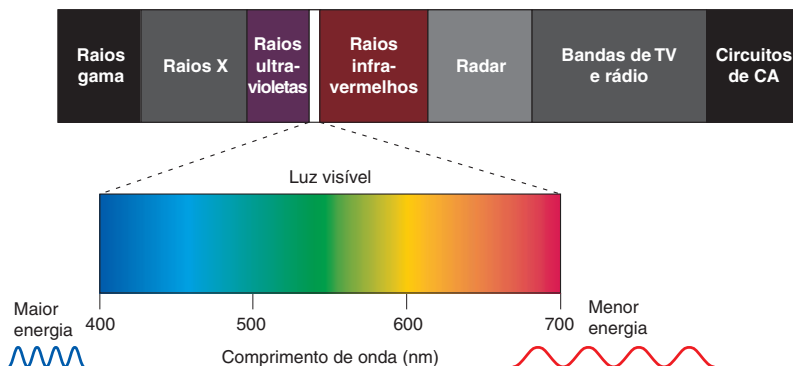
A radiação eletromagnética está em toda parte ao nosso redor. Origina-se de inúmeras fontes, incluindo antenas de rádio, telefones móveis, máquinas de raios X e do sol. A luz é aquela porção da radiação eletromagnética que é visível para os nossos olhos. A radiação eletromagnética pode ser descrita como uma onda de energia e, como tal, possui *comprimento de onda*, a distância entre os sucessivos “picos” ou “vales”; *frequência*, o número de ondas por segundo; e *amplitude*, a diferença de altura entre o topo do pico e fundo do vale da onda (Figura 9.1).

O conteúdo energético da radiação eletromagnética é proporcional à sua frequência. As radiações de alta frequência (i.e., de comprimento de onda curto) têm maior conteúdo energético; são exemplos os raios gama, emitidos por certos materiais radioativos, e os raios X, empregados em técnicas de imageamento clínico, com comprimentos de onda inferiores a 10^{-9} m (< 1 nm). Por sua vez, as radiações de baixa frequência (i.e., de longo comprimento de onda) possuem menor energia; são exemplos as ondas de rádio e as de radar, que apresentam comprimentos de onda maiores que 1 mm. Apenas uma pequena parte do espectro eletromagnético é detectável pelo nosso sistema visual; a luz visível consiste em comprimentos de onda entre 400 e 700 nm (Figura 9.2). Como primeiramente

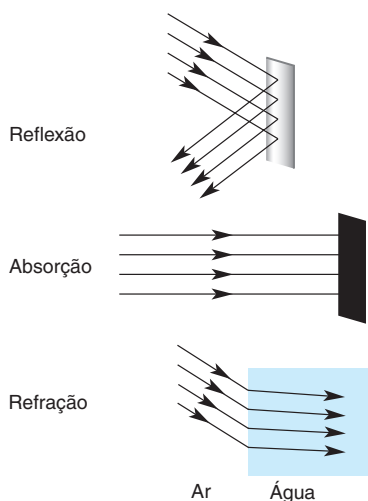


▲ FIGURA 9.1
Características da radiação eletromagnética.

*N. de T. Popularmente, chamaríamos esta propriedade de “luminosidade”, mas, como este é um livro técnico, devemos enfatizar que “luminosidade” é, na verdade, um atributo das cores (p. ex., o amarelo é mais luminoso que o azul); “luminância”, então, é o termo correto, e define-se como “a razão entre a intensidade do fluxo luminoso emitido por uma superfície em uma dada direção e a área da superfície emissora projetada sobre um plano perpendicular à direção considerada” (também “brilhância fotométrica”).



◀ FIGURA 9.2
O espectro eletromagnético. Apenas a radiação eletromagnética com comprimentos de onda entre 400 e 700 nm é visível ao olho humano sem auxílio de instrumentos. Nesse espectro visível, diferentes comprimentos de onda aparecem como diferentes cores.



▲ **FIGURA 9.3**
Interações entre a luz e o ambiente.
Quando a luz incide em um objeto em nosso ambiente, ela pode ser refletida, absorvida ou sofrer uma combinação desses dois processos. A percepção visual baseia-se na luz que entra diretamente no olho oriunda de um objeto luminoso, como um letreiro em neon, ou refletida por algum objeto. Imagens formam-se no olho por refração. No exemplo da parte inferior, a luz passa através do ar, e, então, pela água, com os raios luminosos curvando-se em relação à linha normal – uma linha imaginária ortogonal à interface ar-água.

mostrado por Isaac Newton, no início do século XVIII, a mistura de comprimentos de onda emitida pelo sol nessa faixa de comprimentos de onda é percebida pelo olho humano como “branco”, ao passo que a luz de um único comprimento de onda é geralmente percebida como uma das cores do arco-íris.* É interessante observar que uma cor “quente”, como o vermelho ou a cor de laranja, consiste em luz com maiores comprimentos de onda, possuindo, de fato, *menos* energia que uma cor “fria”, como o azul ou o violeta. Sem dúvida, as cores são atributos construídos em nosso cérebro, baseadas em nossas experiências subjetivas.

A Óptica

No vácuo, uma onda de radiação eletromagnética viaja em linha reta, podendo ser adequadamente descrita como um *raio* ou *radiação*. Raios de luz em nosso ambiente também viajam em linha reta, até o ponto em que interagem com átomos e moléculas da atmosfera ou objetos no solo. Essas interações incluem a reflexão, a absorção e a refração (Figura 9.3). O estudo dos raios de luz e suas interações é chamado de *óptica*.

A *reflexão* é causada pela luz que incide sobre uma superfície e retorna dentro do mesmo meio. A forma que um raio de luz se reflete depende do ângulo com que incide sobre a superfície. Um raio que atinge um espelho ortogonalmente (a 90°) é refletido de volta pelo mesmo caminho que passou, logo, com um ângulo de 180° , ao passo que um raio que atinge um espelho com um ângulo de 45° sofre uma reflexão de 90° , e assim por diante. A maior parte do que vemos consiste em luz refletida a partir de objetos em nosso ambiente.

A *absorção* é a transferência de energia luminosa para uma partícula ou superfície. Podemos perceber essa transferência de energia em nossa pele em um dia ensolarado, à medida que a luz visível vai sendo absorvida e nos aquece. Superfícies pretas absorvem a energia de todos os comprimentos de onda da luz visível. Alguns compostos absorvem a energia da luz dentro de certo intervalo de comprimentos de onda, refletindo, como consequência, os demais comprimentos de onda. Essa propriedade explica os pigmentos coloridos das tintas. Por exemplo, um pigmento azul absorve comprimentos de onda longos, porém reflete um conjunto de comprimentos de onda curtos, com média em 430 nm, sendo percebido como azul. Como veremos a seguir, as células fotorreceptoras da retina também possuem pigmentos e utilizam a energia absorvida da luz para gerar mudanças no potencial de membrana.

As imagens formam-se no olho por **refração**, isto é, o desvio na direção de raios de luz que pode ocorrer quando viajam de um meio transparente para outro. Quando você move a sua perna dentro da piscina, por exemplo, a forma estranha com que ela parece se deformar na superfície é produto da refração. Considere um raio de luz que atravessa do ar para a água da piscina: se este incidir ortogonalmente sobre a superfície da água, atravessará em linha reta, sem mudar de direção; se, porém, a luz atingir a superfície com um ângulo diferente de 90° , ela emergirá curvada em outra direção.** Esta mudança na direção do raio ocorre porque a velocidade da luz é diferente nos dois meios: a luz atravessa o ar mais rapidamente do que atravessa a água. Quanto maior a diferença

*N. de T. Desta observação, originariamente feita por Newton com seus prismas, vem a concepção de que uma “cor”, conforme percebida pelo encéfalo, corresponde univocamente a um determinado comprimento de onda, o que nem sempre é verdade. Especificamente neste caso, em que a luz branca é decomposta pelo prisma, quando olhamos as chamadas “cores de arco-íris” o fazemos geralmente no escuro e contra um fundo “vazio”, que é exatamente a ÚNICA situação em que cada cor equivale a um comprimento de onda específico. Na vida real, entretanto, as cores dos objetos devem ser identificadas em meio às cores de inúmeros outros objetos circundantes, sob os mais variados tipos de iluminação, de modo que o atributo “cor” não corresponderá mais unicamente a um determinado comprimento de onda, dependendo de outros fatores, como as luminosidades relativas.

**N. de T. As diferenças angulares entre os dois feixes são medidas em relação a uma linha imaginária ortogonal (a 90° do plano) da superfície, chamada de *normal*.

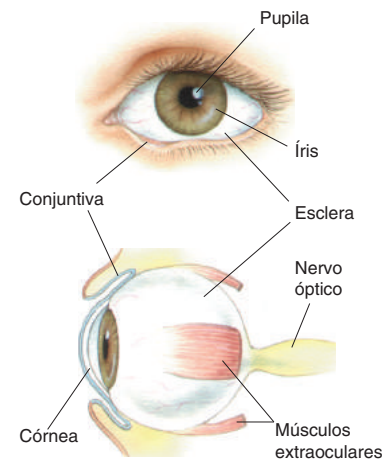
na velocidade da luz entre os dois meios, maior será o ângulo de refração. Os meios transparentes do olho promovem a refração dos raios luminosos* para, assim, formar imagens sobre a retina.

A ESTRUTURA DO OLHO

O olho é um órgão especializado para detecção, localização e análise da luz. Neste capítulo, descreveremos a estrutura desse notável órgão em termos de sua anatomia geral, aparência ao oftalmoscópio e anatomia em secção transversal.

Anatomia Geral do Olho

Quando olhamos nos olhos de alguém, para o que estamos realmente olhando? As principais estruturas são mostradas na Figura 9.4. A **pupila** é a abertura que permite que a luz entre no olho e alcance a retina; ela parece escura devido aos pigmentos que absorvem luz presentes na retina. A pupila está envolta pela **íris**, cuja pigmentação origina aquilo que chamamos de a cor dos olhos. A íris contém dois músculos que podem alterar o tamanho da pupila, um a torna menor quando se contrai, e o outro a torna maior. A pupila e a íris são cobertas por uma superfície vítrea transparente, a superfície externa do olho, a **córnea**. A córnea está em continuidade com a **esclera**, o “branco dos olhos”, que constitui a resistente parede do globo ocular. O globo ocular situa-se em um compartimento ósseo do crânio, também chamado de **órbita ocular**. Inseridos na esclera estão três pares de músculos, os **músculos extraoculares**, os quais movimentam o globo ocular dentro das órbitas. Esses músculos normalmente não são visíveis, pois localizam-se atrás da **conjuntiva**, uma membrana que se dobra para trás desde a parte interna das pálpebras, aderindo-se à esclera. O **nervo óptico**, reunindo os axônios da retina, emerge do olho em sua parte posterior, atravessa a órbita e alcança a base do encéfalo, próxima à glândula hipófise.

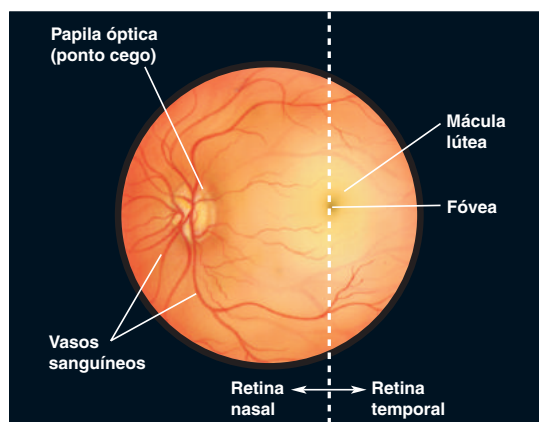


▲ FIGURA 9.4
Anatomia geral do olho humano.

Aparência Oftalmoscópica do Olho

Outro modo de vermos o olho é através do oftalmoscópio, um aparelho que permite examinar o fundo do olho como visto através da pupila, mostrando a retina (Figura 9.5). A característica mais evidente da retina, quando vista ao oftalmoscópio, são os vasos sanguíneos em sua superfície. Esses vasos retinianos se originam de uma pálida região circular, a **papila óptica**, que é também o ponto pelo qual as fibras do nervo óptico atravessam a retina, saindo do olho.

*N. de T. A densidade óptica do ar é de 1,0, ao passo que a da água (correspondente à densidade média dos tecidos biológicos – a córnea, inclusive) é de 1,33. Dessa diferença, decorre o grau de refração, isto é, “quanto” o feixe se desviará de sua direção original (medido angularmente em relação à normal – ver nota *, acima).



◀ FIGURA 9.5

Aparência da retina ao oftalmoscópio. A linha tracejada através da fóvea representa a demarcação entre o lado do olho próximo ao nariz (retina nasal) e aquele próximo ao ouvido (retina temporal). Essa linha imaginária cruza sobre a mácula, que é o centro da retina (que aqui parece um pouco mais para o lado para que a fotografia tirada pudesse mostrar a papila óptica se destacando no lado nasal da retina).



QUADRO 9.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Demonstrando os Pontos Cegos de seu Olho

Um breve exame ao oftalmoscópio revela que existe um enorme “buraco” na retina. A região por onde os axônios do nervo óptico deixam o olho e os vasos sanguíneos entram na retina – a papila óptica – é completamente desprovida de fotorreceptores. Além disso, os vasos sanguíneos que cruzam a retina são opacos e impedem que a luz incida sobre os fotorreceptores abaixo deles. Embora normalmente não as notemos, essas regiões cegas podem ser demonstradas. Olhe para a Figura A. Segure o livro a aproximadamente 50 cm de distância, feche o seu olho direito e fixe o olhar na cruz com o seu olho esquerdo. Mova o livro (ou a sua cabeça) ligeiramente para a frente ou para trás e, eventualmente, você descobrirá uma posição em que o círculo negro desaparece. Nessa posição, o ponto não é visível porque está projetado sobre a papila óptica de seu olho esquerdo. Essa região do espaço visual é chamada de *ponto cego* para o olho esquerdo.

Os vasos sanguíneos são um pouco mais difíceis de serem mostrados, mas tentaremos. Pegue uma lanterna. Em um quarto escuro ou na penumbra, feche o seu olho esquerdo (ajuda se você segurar o olho fechado com os seus dedos, de forma que possa abrir melhor o olho direito). Olhe dire-

tamente para a frente com o olho direito aberto e acenda a lanterna, segurando-a do lado direito e a distância, em um ângulo em direção ao lado externo de seu olho direito. Oscile levemente a luz, para a frente e para trás, para cima e para baixo. Se tiver sorte, você verá uma imagem dos vasos sanguíneos de sua própria retina. Isso é possível porque a iluminação do olho neste ângulo oblíquo faz os vasos sanguíneos da retina lançarem longas sombras sobre as regiões adjacentes da retina. Para que as sombras sejam visíveis, elas devem ser movimentadas para a frente e para trás sobre a retina, daí a necessidade de oscilar o fecho de luz.

Se temos todas essas regiões insensíveis à luz na retina, por que o mundo visual nos parece um todo ininterrupto e sem “emendas”? A resposta é que há mecanismos no córtex visual que, aparentemente, “preenchem” essas regiões lacunosas. Esse preenchimento pode ser demonstrado com o estímulo mostrado na Figura B. Fixe o olhar na cruz com o seu olho esquerdo e movimente o livro para a frente e para trás: você acabará, em uma dada distância, enxergando uma linha contínua, ininterrupta. Neste ponto, a quebra da linha está incidindo sobre o ponto cego, e o encéfalo preenche a lacuna.



Figura A

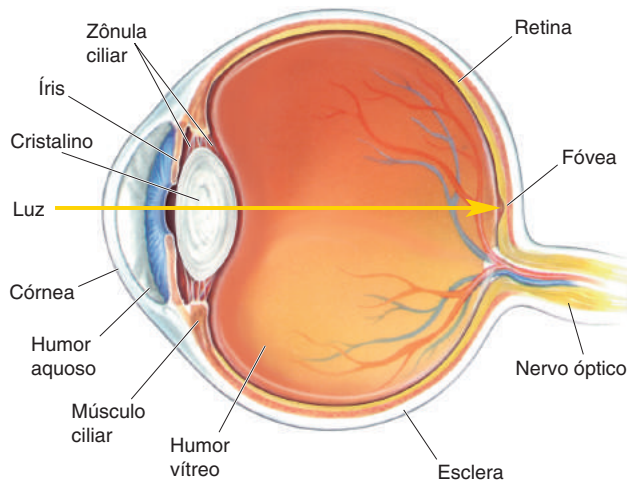


Figura B



É interessante observar que não é possível se produzir a sensação de luz na região da papila óptica, uma vez que ali não existem fotorreceptores. Também não podem se formar onde passam os grandes vasos sanguíneos, pois estes lançam sombras sobre a retina. Mesmo assim, a nossa percepção do mundo visual parece contínua, sem remendos: não percebemos nenhum “buraco” em nosso campo visual, pois o cérebro completa a nossa percepção dessas áreas. Há, porém, alguns truques que nos permitem demonstrar a existência das áreas “cegas” da retina (ver Quadro 9.1).

No centro de cada retina há uma região mais escura, com um aspecto amarelado. Esta é a **mácula lútea** (do latim para “mancha amarelada”), a parte da retina dedicada à visão central (em oposição à visão periférica). Além de sua cor, a mácula distingue-se pela relativa ausência de grandes vasos sanguíneos. Observe, na Figura 9.5, que os vasos sanguíneos se curvam a partir da papila óptica em direção à mácula; essa é também a trajetória das fibras do nervo óptico a partir da mácula em direção à papila. A relativa ausência de grandes vasos sanguíneos nessa região da retina é uma das especializações que melhoraram a qualidade da visão central. Outra especialização da retina central que pode, às vezes, ser observada ao oftalmoscópio é a **fóvea**, um ponto escuro com cerca de 2 mm de diâmetro. O termo *fóvea* vem do latim para “poço”, uma vez que este é o ponto em que a retina é mais delgada. A fóvea é um ponto de referência anatômica bastante conveniente, uma vez que define o centro da retina.



◀ FIGURA 9.6

O olho em uma secção transversal. Estruturas na porção anterior do olho regulam a quantidade de luz que pode penetrar e refratam a luz sobre a retina, projetando-a na parte posterior do olho.

Assim, a parte da retina que se situa mais próxima ao nariz com relação à fóvea é chamada de *nasal*, a parte que se situa mais próxima às têmporas é chamada de *temporal*, a parte da retina acima da fóvea é chamada de *superior* e a parte que fica abaixo, de *inferior*.

Anatomia da Secção Transversal do Olho

Uma visão do olho em secção transversal mostra o caminho percorrido pela luz quando esta atravessa a córnea em direção à retina (Figura 9.6). A córnea não apresenta vasos sanguíneos, sendo nutrida pelo fluido situado atrás dela, o **humor aquoso**. A secção transversal revela a lente, denominada **cristalino**, uma estrutura transparente posicionada atrás da íris. O cristalino é suspenso por ligamentos (chamados de *zônula ciliar*) que se ligam aos **músculos ciliares**, os quais conectam-se à esclera e formam um anel dentro do olho. Uma boa imagem mental dessa situação consiste em se imaginar tentando centralizar uma cereja no orifício de uma rosquinha utilizando palitos de dente: a cereja é o cristalino, os palitos representam as fibras da zônula ciliar e a rosquinha atua como o músculo ciliar que se fixa à esclera. Como veremos, o cristalino é uma lente flexível, e as mudanças em seu formato permitem que os nossos olhos ajustem o foco para diferentes distâncias visuais.

O cristalino também divide o interior do olho em dois compartimentos contendo fluidos ligeiramente diferentes. O humor aquoso é o fluido aquoso situado entre a córnea e o cristalino. O **humor vítreo**, mais viscoso e gelatinoso, situa-se entre o cristalino e a retina; a sua pressão mantém o globo ocular esférico.

Embora os olhos façam um trabalho notável em transmitir informação visual para o resto do encéfalo, vários distúrbios podem comprometer essa capacidade (Quadro 9.2).

A FORMAÇÃO DA IMAGEM PELO OLHO

O olho coleta raios de luz emitidos ou refletidos por objetos no ambiente e os focaliza sobre a retina, formando imagens. A focalização dos objetos é produto da combinação dos poderes de refração da córnea e do cristalino. Pode ser surpreendente saber que é a córnea, e não o cristalino, a lente responsável pela maior parte do poder de refração de seus olhos. A razão disso é que a luz atinge o olho ao se propagar pelo ar, e a córnea é predominantemente constituída por água. A refração ocorre, em boa parte, porque a luz viaja significativamente mais devagar na água do que no ar. Em comparação, menos refração



QUADRO 9.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Disfunções da Visão

Assim que você conhecer a estrutura básica do olho, poderá entender como uma perda total ou parcial da visão pode resultar de anormalidades em vários componentes. Por exemplo, se houver um desequilíbrio entre os músculos extraoculares dos dois olhos, estes apontarão para direções diferentes. Este desalinhamento ou falta de coordenação entre os dois olhos é denominado *estrabismo*, e existem duas variedades para essa condição. Na *esotropia*, as direções para onde se dirige o olhar dos olhos convergem. Na *exotropia*, a direção do olhar diverge, e a pessoa é dita com olhos gâzeos (Figura A). Na maioria dos casos, o estrabismo de quaisquer dos tipos é congênito e deve ser corrigido no início da infância. O tratamento normalmente envolve o uso de óculos prismáticos ou a cirurgia dos músculos extraoculares para realinhar os olhos. Sem tratamento, as imagens enviadas pelos dois olhos para o cérebro são conflituosas, deteriorando a percepção de profundidade e, o mais importante, fazendo com que, no fim, o indivíduo suprima as imagens de um dos olhos. O olho dominante será normal, porém o olho suprimido tornar-se-á *ambliópico*, ou seja, com uma pequena acuidade visual. Se a intervenção médica for protelada até a idade adulta, essa condição não poderá mais ser corrigida.

Um tipo comum de disfunção da visão entre adultos mais idosos é a *catarata*, em que ocorre opacificação do cristalino (Figura B). Muitas pessoas com mais de 65 anos apresentam algum grau de catarata; se esta causar prejuízo significativo da visão, uma cirurgia será necessária. Em uma cirurgia para corrigir a catarata, o cristalino é removido e substituído por lentes plásticas artificiais. Embora essas lentes artificiais não possam ajustar o seu foco como o cristalino faz, elas permitem uma imagem clara e pode-se adotar o uso de óculos para a visão de perto ou de longe (ver Quadro 9.3).

O *glaucoma*, uma perda progressiva da visão associada a uma elevada pressão intraocular, é uma das principais causas de cegueira. A pressão do humor aquoso tem um papel crucial na manutenção do formato do olho. À medida que a pressão aumenta, todo o olho sofre uma força deformante, levando, por fim, a uma lesão da retina, no ponto fraco em que o nervo óptico deixa o olho. Os axônios no nervo óptico são compridos, e a visão é gradualmente perdida a partir da periferia.

Infelizmente, quando o indivíduo observar perda da visão mais central, a lesão já terá avançado, e uma parte significativa do olho estará cega de forma permanente. Por essa razão, são essenciais a detecção e o tratamento precoces, com medicação ou cirurgia para a redução da pressão intraocular.

A retina sensível à luz, na parte posterior do olho, é o local de numerosos distúrbios que representam um risco significativo de cegueira. Você já deve ter ouvido falar de algum boxeador profissional que apresentou *descolamento da retina*. Como o nome sugere, a retina desprende-se da parede sobre a qual se situa no olho, devido a um golpe aplicado à cabeça, ou devido ao encolhimento do humor vítreo. Uma vez que a retina inicia o seu descolamento, o fluido do humor vítreo escorre por trás das pequenas lacerações resultantes do trauma na retina, ajudando-a a separar-se ainda mais. Os sintomas de descolamento da retina incluem a percepção anormal de sombras e clarões de luz. O tratamento frequentemente inclui cirurgias a *laser* para cicatrizar as bordas da lesão retiniana, reposicionando, assim, a retina novamente no fundo do olho.

A *retinite pigmentosa* é caracterizada por uma degeneração progressiva dos fotorreceptores. Inicialmente, há uma perda de visão periférica e da visão noturna. Em seguida, esses sintomas podem avançar até a cegueira total. A causa dessa doença é desconhecida. Em algumas manifestações, ela apresenta um forte componente genético, e mais de 100 genes foram identificados, os quais podem conter mutações que levem à retinite pigmentosa. Não há cura atualmente, mas a administração de vitamina A pode retardar a sua progressão.

Em contrapartida à visão em túnel, geralmente presente em pacientes com retinite pigmentosa, as pessoas com *degeneração macular* perdem apenas a visão central. Essa condição é bastante comum, afetando mais de 25% de todos os norte-americanos com mais de 65 anos. Enquanto a visão periférica geralmente permanece normal, a capacidade de ler, assistir à televisão e reconhecer faces é perdida, à medida que os fotorreceptores centrais sofrem uma gradual deterioração. A cirurgia a *laser* pode, às vezes, minimizar perdas ulteriores da visão, porém atualmente a doença é incurável.



Figura A
Exotropia. (Fonte: Newell, 1965, p. 330.)

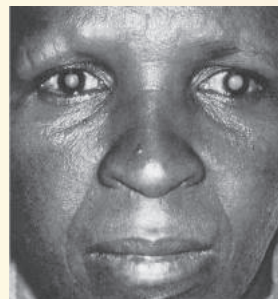


Figura B
Catarata. (Fonte: Schwab, 1987, p. 22.)

é produzida pelo cristalino, uma vez que a sua constituição aquosa não difere muito da dos humores aquoso e vítreo.*

*N. de T. Uma pequena diferença de densidade (compactação) do cristalino faz o seu índice de refração ser de 1,41, levemente superior ao da água (1,33), conferindo sua capacidade de refração adicional (ver nota anterior). Isso, aliado à sua flexibilidade, capaz de modificar a sua curvatura, permite focar objetos próximos localizados em diferentes pontos, a poucos metros do observador.

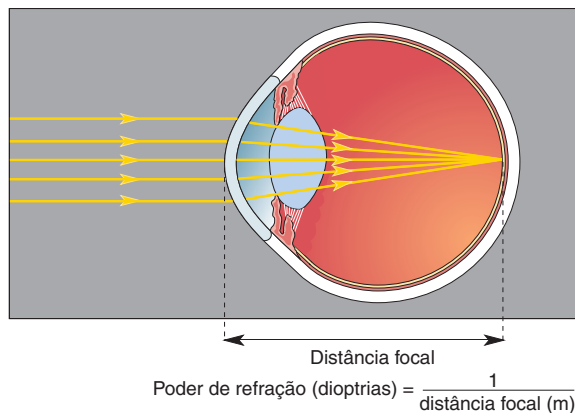


FIGURA 9.7

A refração pela córnea. A córnea deve ter suficiente poder de refração (medido em dioptrias) que lhe permita focalizar a luz sobre a retina, localizada na parte posterior do olho.

Refração pela Córnea

Considere a luz emitida por uma fonte distante, digamos, uma estrela brilhante à noite. Esse astro emite luz em todas as direções, mas, devido à grande distância, os raios de luz que alcançam os nossos olhos aqui na Terra são praticamente paralelos. Esses raios paralelos atingem a nossa córnea de um lado a outro. Apesar disso, vemos a estrela como um ponto de luz, e não uma mancha clara, preenchendo nosso campo visual, uma vez que o olho utiliza a refração para focalizar a luz da estrela que chega à córnea, curvando os seus raios para que converjam sobre um único ponto na retina.

Lembre-se que, à medida que a luz atravessa para um meio onde sua velocidade é menor, ela curvará a sua direção perpendicularmente à superfície que separa os meios (ver Figura 9.3). Isso é precisamente o que ocorre quando a luz incide sobre a córnea e passa do ar para o humor aquoso. Conforme mostrado na Figura 9.7, os raios de luz que cruzam pelo centro do eixo óptico do olho perpendicular à superfície da córnea chegam diretamente na retina sem mudar de direção, mas os raios de luz que incidem sobre a superfície curvada da córnea em outros ângulos, que não perpendiculares, mudam de direção, de modo a convergir na parte posterior do olho. A distância da superfície refratora até o ponto onde os raios de luz paralelos convergem é chamada de *distância focal*. Essa distância depende da curvatura da córnea: quanto menor seu raio de curvatura, menor a distância focal. A equação na Figura 9.7 mostra que a recíproca da distância focal,* em metros, é usada como a unidade de medida denominada **dioptria**. A córnea tem um poder refrator de cerca de 42 dioptrias, o que significa que raios de luz paralelos que atingem a superfície da córnea se focalizarão a 0,024 m (ou 2,4 cm) atrás dela, aproximadamente a distância que separa a córnea da retina. Para perceber o grande poder de refração produzido pela córnea, convém observar que muitas lentes prescritas de óculos têm um poder de apenas umas poucas dioptrias.

Lembre-se que o poder de refração depende da diminuição da velocidade da luz na interface ar-córnea. Se substituíssemos o ar por um meio que seja atravessado pela luz com aproximadamente a mesma velocidade que ela atravessaria o olho, o poder de refração da córnea seria eliminado. É por essa razão que as coisas parecem borradas quando abrimos os olhos sob a água: a interface água-córnea é incapaz de produzir a focalização de uma imagem. Uma máscara de mergulho reconstitui a interface ar-córnea e, conseqüentemente, restaura o poder de refração do olho.

Acomodação pelo Cristalino

Embora a córnea realize a maior parte da refração do olho, o cristalino contribui com cerca de uma dúzia de dioptrias adicionais para a formação de uma imagem nítida de um ponto distante. Entretanto, o mais importante é que o

*N. de T. Recíproca matemática: se a distância focal é f , a sua recíproca será $1/f$.



QUADRO 9.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Corrigindo a Visão

Quando os músculos ciliares estão relaxados e o cristalino está achatado, dizemos que o olho é *emétrope* se os raios paralelos de luz emitidos por uma fonte distante se focalizam exatamente sobre a superfície posterior da retina. Dito de outra maneira, o olho emétrope focaliza raios paralelos de luz sobre a retina sem a necessidade de qualquer acomodação pelo cristalino (Figura A), e a acomodação é suficiente para focalizar as imagens de objetos em variadas distâncias.

Agora, considere o que ocorre quando o globo ocular apresentar um diâmetro anteroposterior muito pequeno. Sem acomodação, os raios luminosos paralelos são focalizados em algum ponto atrás da retina. Essa condição é conhecida como *hipermetropia*, *hiperopia* ou *presbitia*. O olho tem acomodação o suficiente para focalizar objetos distantes, mas o poder de acomodação do cristalino não é suficiente para a visualização de pontos próximos (Figura B), que ficam focalizados atrás da retina. A hipermetropia pode ser corrigida pela colocação de lentes convexas de vidro ou de plástico na frente do olho (Figura C). A parte anterior curva da lente, assim como a córnea, altera a direção dos raios luminosos rumo ao centro da retina. Uma vez que a luz passa novamente do vidro para o ar, quando deixa a lente, a parte de trás da lente também aumenta a refração (a luz quando passa do vidro para o ar é acelerada e direcionada, *afastando-se* da normal, que é ortogonal à superfície).

Se o globo ocular apresentar um diâmetro anteroposterior muito longo, em vez de muito curto, os raios paralelos convergem para um ponto antes da retina, atravessam e são novamente projetados sobre a retina, formando um círculo borrado. Esta condição é conhecida como *miopia*. O grau de refração fornecido pela córnea e pelo cristalino é mais que suficiente para visualizar objetos próximos, mas mesmo com o menor grau de acomodação, objetos distantes são focalizados em frente à retina (Figura D). Assim, para o olho míope ver objetos distantes com clareza, lentes artificiais côncavas de-

vem ser empregadas para trazer a imagem focada do ponto em questão de volta à superfície da retina (Figura E).

Alguns olhos apresentam irregularidades na curvatura da córnea ou do cristalino que levam a diferentes graus de refração nos planos horizontal e vertical. Esta condição, conhecida como *astigmatismo*, pode ser corrigida pelo uso de lentes artificiais que são mais curvas ao longo de um eixo do que do outro.

Mesmo que você seja um felizardo e tenha globos oculares de forma perfeita e um sistema de refração simétrico, provavelmente não escapará da *presbiopia* (do grego para “olho envelhecido”). Essa condição, um enrijecimento do cristalino que acompanha o processo de envelhecimento, é explicada pelo fato de que novas células do cristalino são produzidas durante toda a vida, não havendo, porém, perda celular. O enrijecimento prejudica a elasticidade do cristalino, tornando-o incapaz de mudar suficientemente de forma durante a acomodação de modo a focalizar tanto objetos próximos quanto distantes. A correção para a presbiopia, inventada por Benjamin Franklin, é obtida com o emprego de lentes bifocais. Essas lentes são côncavas na parte superior, a fim de auxiliar na visão à distância, e convexas na parte inferior, a fim de auxiliar na visão próxima.

Na hipermetropia e na miopia, o grau de refração conseguido pela córnea é muito pequeno ou muito grande para a espessura do globo ocular. No entanto, técnicas modernas podem, hoje, mudar o grau de refração produzido pela córnea. Na *ceratotomia radial*, um procedimento para a correção da miopia, são executadas incisões radiais muito finas na porção periférica da córnea. As incisões relaxam e achatam a córnea central, de modo a reduzir o grau de refração e minimizar a miopia. As técnicas mais recentes utilizam *laser* para dar novo formato à córnea. Na *ceratectomia fotorefrativa* (PRK, do inglês, *photorefractive keratectomy*), um *laser* é utilizado para esculpir a superfície externa da córnea, pela vaporização de camadas finas. A *ceratomileusis in situ* com

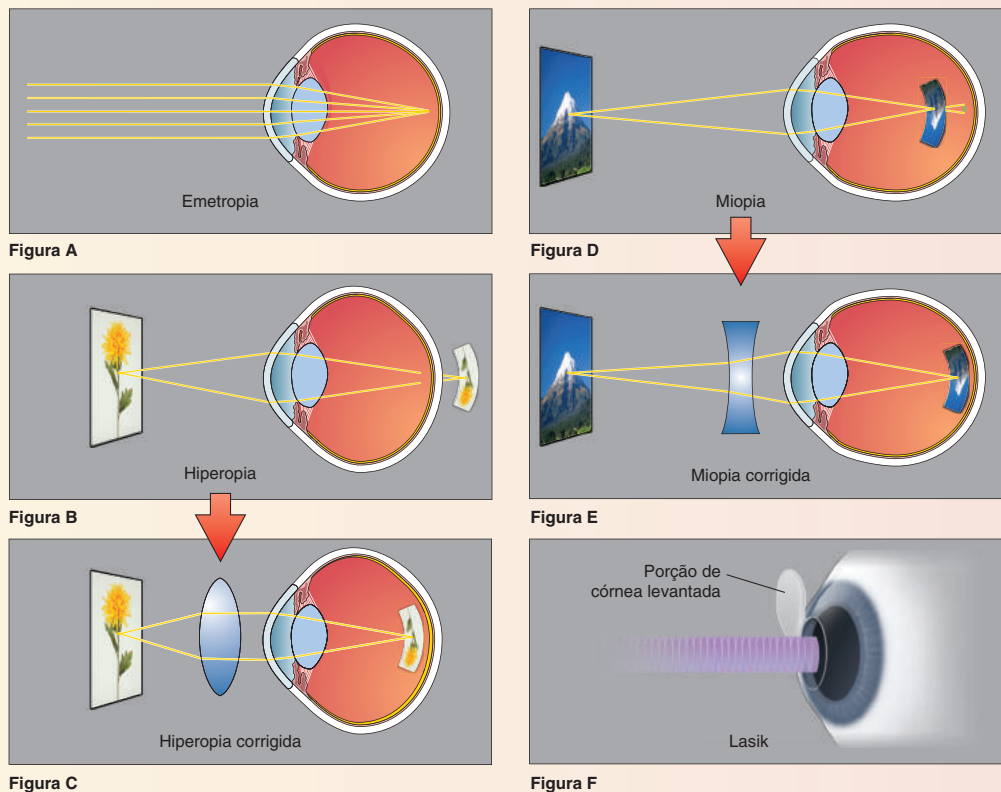
cristalino está envolvido na formação de imagens nítidas daqueles objetos mais próximos, situados a uma distância menor que 9 m em relação ao olho. Mais precisamente, esses raios divergem a partir de uma fonte de luz ou de um ponto sobre um objeto, e um maior poder de refração será necessário para focalizá-los na retina. Este poder adicional de focalização é fornecido pela mudança na curvatura do cristalino, um processo chamado de **acomodação** (Figura 9.8).

Lembre-se que os músculos ciliares formam um anel ao redor do cristalino. Durante a acomodação, os músculos ciliares contraem-se e aumentam de volume, reduzindo a área dentro do anel menor (i.e., o orifício dentro da rosquinha em nossa analogia), e, assim, diminuindo a tensão nos ligamentos suspensores. Consequentemente, o cristalino, devido à sua elasticidade natural, torna-se mais arredondado. Esse arredondamento aumenta a curvatura da superfície do cristalino, aumentando, dessa forma, seu poder de refração. Por sua vez, o relaxamento dos músculos ciliares aumenta a tensão nos ligamentos suspensores, o que produz a distensão do cristalino, que assume uma forma mais achatada.

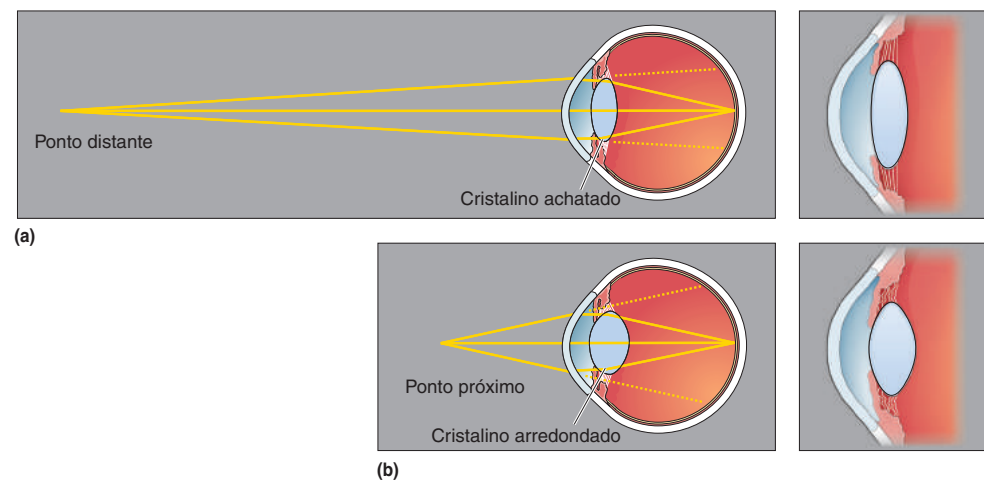
A capacidade de acomodação do cristalino é alterada com a idade. Uma criança pequena pode focalizar objetos próximos ao seu nariz, ao passo que muitos adultos de meia-idade não conseguem focalizar objetos a uma distância menor que o comprimento de um braço. Felizmente, lentes artificiais podem compensar esse e outros defeitos da óptica do olho (Quadro 9.3).

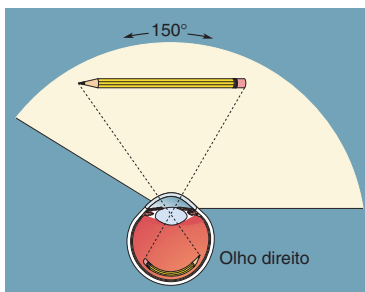
laser (LASIK, do inglês, *laser in situ keratomileusis*), tornou-se bastante comum, e você talvez tenha observado clínicas oferecendo esse procedimento em áreas de *shopping centers*. Nessa técnica, uma fina porção da córnea é levantada para que um microcerátomo ou *laser* possa esculpir a córnea a

partir do seu interior (Figura F). Métodos não cirúrgicos estão também sendo empregados para dar novo formato à córnea. Já existem, por exemplo, lentes de contato especiais “de contenção” ou anéis corneais plásticos que alteram o formato da córnea e corrigem erros de refração.



► **FIGURA 9.8**
Acomodação pelo cristalino. (a) Para o olho focalizar um ponto distante, não é necessária muita refração: o músculo ciliar relaxa, distendendo as fibras da zônula ciliar, o que leva ao achatamento do cristalino. (b) Objetos próximos necessitam de um maior poder de refração, o que se obtém com um cristalino mais esférico, arredondado: isso é obtido pela contração do músculo ciliar, de forma a diminuir a tensão nas fibras da zônula ciliar.





▲ FIGURA 9.9

O campo visual para um olho. O campo visual é o total do espaço que pode ser visto pela retina quando o olhar é fixado diretamente à frente. Observe como a imagem de um objeto no campo visual (o lápis) está invertida (direita-esquerda) sobre a retina. O campo visual estende-se em aproximadamente 100° para o lado temporal, mas apenas cerca de 60° para o lado nasal da retina, onde a visão é bloqueada pelo nariz.

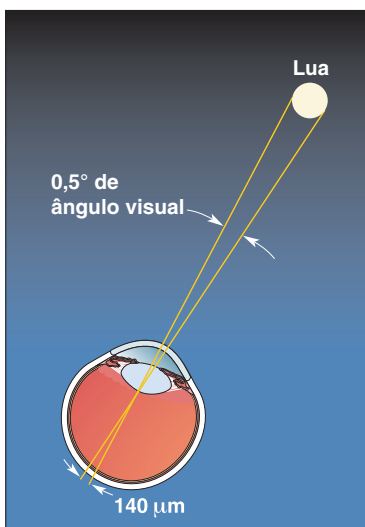
O Reflexo Pupilar à Luz

Além da córnea e do cristalino, a pupila também contribui para as qualidades ópticas do olho, ajustando-se continuamente a diferentes intensidades de luz no ambiente. Você mesmo pode verificar o fenômeno: pare diante de um espelho com as luzes apagadas por alguns segundos e, assim que as luzes forem acesas, observe as suas pupilas mudarem de tamanho. Este **reflexo pupilar à luz** envolve conexões entre a retina e neurônios do tronco encefálico que controlam os músculos que constriem a pupila. Uma propriedade interessante desse reflexo é que ele é *consensual*, isto é, mesmo a luz atingindo apenas um dos olhos, ela provocará a constrição pupilar de ambos os olhos. De fato, é incomum as pupilas não apresentarem o mesmo tamanho; a ausência do reflexo pupilar consensual à luz é frequentemente considerada sinal de algum distúrbio neurológico grave localizado no tronco encefálico.

Um efeito benéfico da constrição pupilar produzido pelo aumento do nível de luz é o aumento da profundidade de foco (o intervalo de distâncias ao olho que aparecem focadas), exatamente como se obtém ao diminuir a abertura (i.e., aumentando o fator “f”) da lente de uma câmera fotográfica. Podemos entender como isso funciona considerando dois pontos no espaço, um mais próximo, e outro, mais distante. Quando o olho se acomoda ao ponto mais próximo, a imagem do ponto mais distante na retina não mais é um ponto, mas sim um círculo borrado. A diminuição da abertura – pela constrição da pupila – reduz o tamanho desse círculo borrado, de modo que a sua imagem se aproxima mais da de um ponto. Desse modo, podemos fazer objetos distantes parecerem menos desfocados.

O Campo Visual

A estrutura dos olhos e a sua localização em nosso crânio limitam quanto podemos ver do mundo em um determinado momento. Examinaremos a extensão do espaço que pode ser visto por um olho. Segurando um lápis na vertical com a sua mão direita, feche o olho esquerdo e observe um ponto bem à frente. Mantendo o seu olho fixo nesse ponto, mova o lápis vagarosamente à direita (em direção ao seu ouvido direito) por meio de seu campo de visão, até que o lápis desapareça. Repita o exercício movendo o lápis à esquerda, até vê-lo desaparecer atrás de seu nariz, e, a seguir, para cima e para baixo. Os pontos a partir dos quais você não mais vê o lápis marcam os limites do **campo visual** para o seu olho direito. Agora, olhe para o meio do lápis enquanto o segura horizontalmente à sua frente. A Figura 9.9 mostra como a luz que se reflete nesse lápis atinge a sua retina. Observe que a imagem está invertida; o campo visual esquerdo tem sua imagem formada no lado direito da retina, e o campo visual direito tem sua imagem formada no lado esquerdo da retina. Do mesmo modo, a parte superior do campo visual tem sua imagem formada na porção inferior da retina, e a parte inferior do campo visual tem sua imagem na parte superior da retina.



▲ FIGURA 9.10

Ângulo visual. As distâncias através da retina podem ser expressas como graus de ângulo visual.

Acuidade Visual

A capacidade do olho de distinguir entre dois pontos próximos é chamada de **acuidade visual**. A acuidade visual depende de diversos fatores, principalmente do espaçamento dos fotorreceptores na retina e da precisão da refração do olho.

A distância através da retina pode ser medida em termos de graus de **ângulo visual**. Um ângulo reto compreende 90°; a lua, por exemplo, cobre um ângulo de cerca de 0,5° (Figura 9.10). Com o braço estendido, o seu polegar cobre um ângulo de cerca de 1,5°, e seu punho cobre cerca de 10°. Podemos falar da capacidade do olho de distinguir pontos separados por um determinado número de graus de ângulo visual. O quadro do teste de Snellen, que todos já vimos em

algum consultório médico, testa a nossa capacidade para discriminar caracteres (letras e números) a uma distância de 6 metros. A sua visão será de 20/20 quando você puder reconhecer uma letra que cobre um ângulo de $0,083^\circ$, que equivale a 5 minutos de arco (1 minuto é 1/60 de um grau).*

ANATOMIA MICROSCÓPICA DA RETINA

Agora que temos uma imagem formada sobre a retina, podemos passar para a neurociência da visão: a conversão da energia luminosa em atividade neural. Para começar nossa discussão sobre o processamento da imagem na retina, devemos observar a arquitetura celular desta que é uma porção do encéfalo.

O sistema básico de processamento da informação na retina é mostrado na Figura 9.11. A via mais direta para o fluxo da informação visual que deixa o olho parte dos **fotorreceptores** rumo às **células bipolares** e, daí, para as **células ganglionares**. Os fotorreceptores respondem à luz e influenciam o potencial de membrana das células bipolares a eles conectadas. As células ganglionares disparam potenciais de ação em resposta à luz, e esses impulsos se propagam, via nervo óptico, para o resto do encéfalo. Além das células presentes nessa via direta, desde os fotorreceptores até o encéfalo, o processamento na retina é influenciado por dois outros tipos celulares. As **células horizontais** recebem aferentes dos fotorreceptores e projetam neuritos lateralmente para influenciar as células bipolares vizinhas e os fotorreceptores. Uma ampla variedade de tipos de **células amácrinas** recebe aferentes das células bipolares, projetando-se lateralmente para influenciar células ganglionares vizinhas, células bipolares e outras células amácrinas.

Há três pontos importantes que devem ser lembrados aqui:

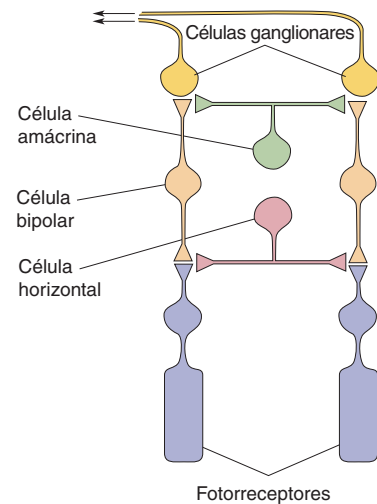
1. *Com apenas uma exceção, as únicas células sensíveis à luz na retina são os fotorreceptores cones e bastonetes.* Todas as outras células são influenciadas pela luz apenas por meio de interações sinápticas diretas e indiretas com os fotorreceptores. (Veremos a seguir quais tipos recentemente descobertos de células ganglionares também são sensíveis à luz; essas células incomuns, entretanto, não parecem ter um papel importante na percepção visual.)
2. *As células ganglionares são a única fonte de sinais de saída da retina.* Nenhum outro tipo de célula da retina projeta axônios através do nervo óptico.
3. *As células ganglionares são os únicos neurônios da retina que disparam potenciais de ação, e isso é essencial para a transmissão da informação para fora do olho.* Todas as outras células da retina despolarizam ou hiperpolarizam com uma taxa de liberação de neurotransmissores que é proporcional ao potencial de membrana, mas não disparam potenciais de ação.

Analisemos, a seguir, como os diferentes tipos celulares estão arranjados na retina.

A Organização Laminar da Retina

Como mostrado na Figura 9.12, a retina apresenta uma *organização laminar*: as células estão organizadas em camadas. Observe que as camadas estão aparentemente ordenadas ao contrário: a luz deve atravessar o humor vítreo, as células ganglionares e bipolares *antes* de atingir os fotorreceptores. Uma vez que as células retinianas que ficam no percurso da luz até os fotorreceptores são relativamente transparentes, a distorção da imagem é mínima à medida que a luz as atravessa. Um dos motivos para essa disposição “invertida” das camadas celulares é a posição do *epitélio pigmentar*, situado logo abaixo dos fotorreceptores,

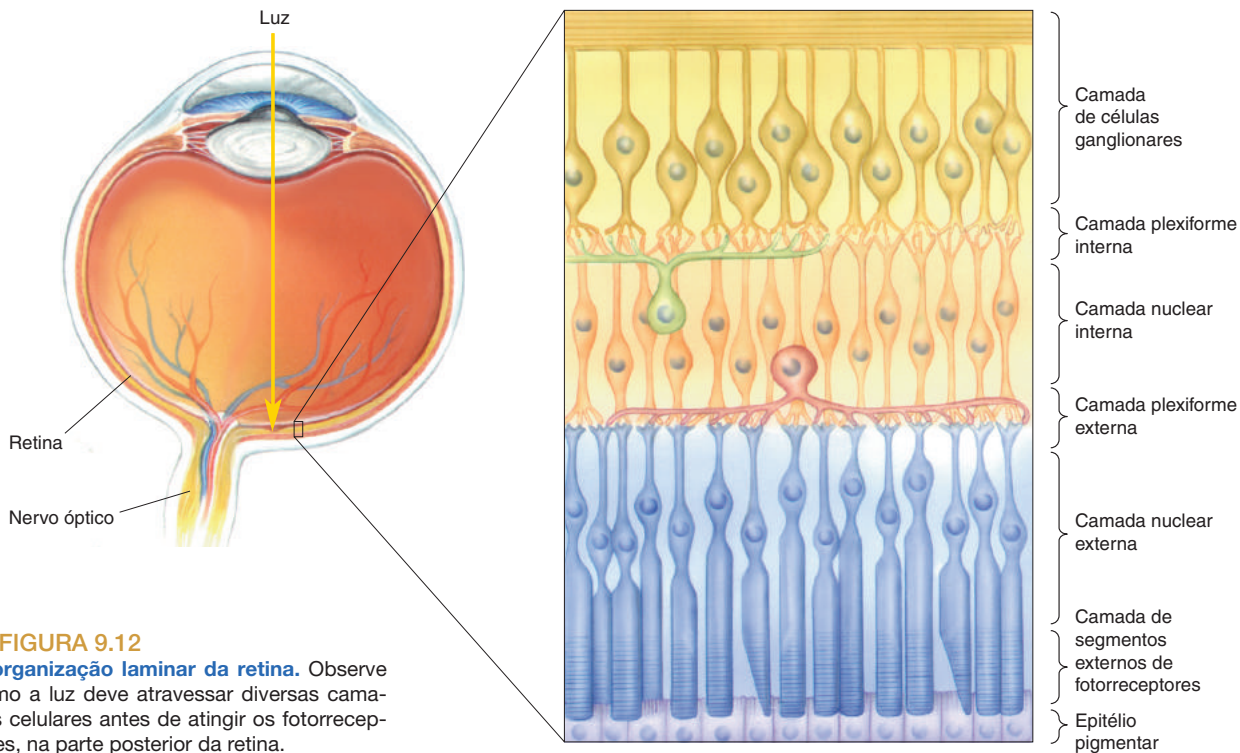
Axônios de células ganglionares projetando-se para o prosencéfalo



▲ FIGURA 9.11

O sistema básico de processamento da informação na retina. A informação sobre a luz flui dos fotorreceptores para as células bipolares e daí para as células ganglionares, as quais projetam axônios para fora do olho no nervo óptico. As células horizontais e amácrinas modificam as respostas das células bipolares e ganglionares via conexões laterais.

*N. de T. 20/20 refere-se a “enxergar (aquela letra) a 20 pés de distância” (medida inglesa que corresponde aproximadamente a 6 metros do afastamento-padrão desse teste).



▲ FIGURA 9.12

A organização laminar da retina. Observe como a luz deve atravessar diversas camadas celulares antes de atingir os fotorreceptores, na parte posterior da retina.

com seu papel crítico na manutenção dos fotorreceptores e dos fotopigmentos. O epitélio pigmentar também absorve qualquer luz que atravessasse completamente a retina, minimizando, assim, a dispersão da luz no fundo do olho, o que borraria a imagem. Muitos animais noturnos, como gatos e guaxinins, têm uma camada refletora sob os fotorreceptores, chamada de *tapete refletor* (tapete lúcido), que rebate a luz de volta aos fotorreceptores se ela atravessa a retina. O animal é, então, mais sensível a baixos níveis de luminância, devido a uma acuidade reduzida. Um efeito colateral interessante desse tapete refletor pode ser observado quando você dirige um fecho de luz para animais noturnos ou tira uma fotografia com *flash* desses animais: há um notável “brilho nos olhos”, no qual as pupilas parecem brilhar (Figura 9.13).

As camadas celulares da retina são designadas com relação ao centro do globo ocular. Não confunda essas designações imaginando a cabeça, em vez do olho: os fotorreceptores são a parte mais externa da retina, embora sejam a parte mais distante da porção da frente do olho e a parte mais profunda dentro da cabeça. A camada retiniana mais interna é a **camada de células ganglionares**, que contém os corpos celulares das células ganglionares. A seguir, no sentido de dentro para fora, há duas outras camadas que contêm corpos celulares de neurônios, a **camada nuclear interna**, que contém os corpos celulares de células bipolares, células horizontais e amácrinas, e a **camada nuclear externa**, que contém os corpos celulares dos fotorreceptores.

Entre a camada de células ganglionares e a camada nuclear interna está a **camada plexiforme interna** (“plexiforme” significa uma rede de conexões), que contém os contatos sinápticos entre células bipolares, células amácrinas e células ganglionares. Entre as camadas nucleares externa e interna está a **camada plexiforme externa**, onde os fotorreceptores estabelecem contatos sinápticos com células bipolares e horizontais. Por fim, temos a **camada dos segmentos externos dos fotorreceptores**, que contém os elementos fotossensíveis da retina. Os segmentos externos estão embebidos no epitélio pigmentar.



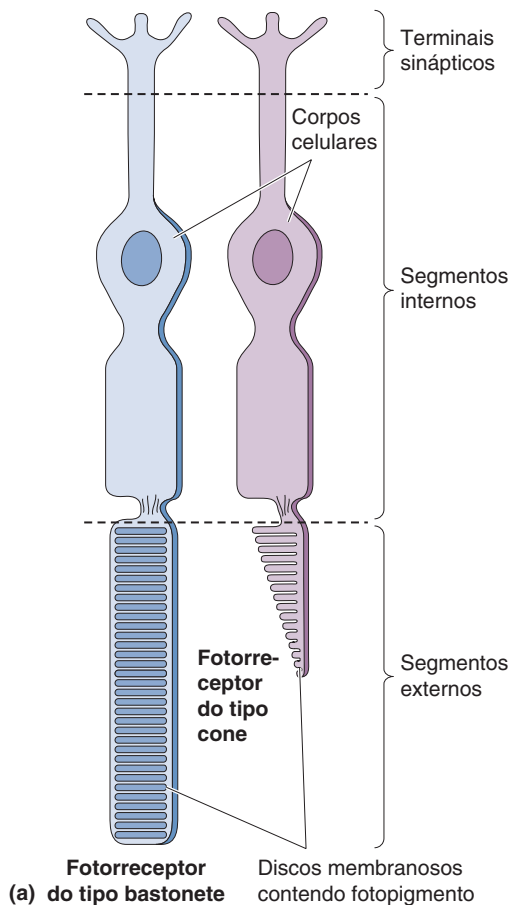
▲ FIGURA 9.13

O brilho dos olhos devido ao tapete refletor em gatos.

A Estrutura de um Fotorreceptor

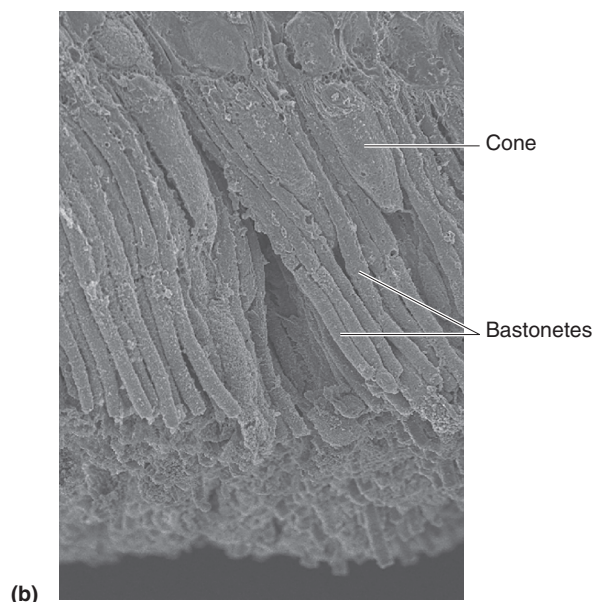
A conversão da radiação eletromagnética em sinais neurais ocorre nos fotorreceptores na parte posterior da retina. Cada fotorreceptor apresenta quatro regiões: um segmento externo, um segmento interno, um corpo celular e um terminal sináptico. O segmento externo contém uma pilha de discos membranosos. *Fotopigmentos* sensíveis à luz, localizados nas membranas desses discos, absorvem luz, determinando, dessa forma, alterações no potencial de membrana do fotorreceptor (como será discutido a seguir). A Figura 9.14 mostra os dois tipos de fotorreceptores encontrados na retina, os quais são facilmente distinguíveis pelo formato de seus segmentos externos. Os **fotorreceptores do tipo bastonete** apresentam um segmento externo longo e cilíndrico, contendo muitos discos. Os **fotorreceptores do tipo cone** apresentam um segmento externo mais curto e que gradualmente diminui de espessura, contendo um menor número de discos membranosos. O maior número de discos e a maior concentração de fotopigmentos nos bastonetes os tornam mais de mil vezes mais sensíveis à luz que os cones. Estima-se que haja cerca de 5 milhões de cones e 92 milhões de bastonetes em cada retina humana.

As grandes diferenças estruturais e de sensibilidade entre bastonetes e cones levaram os investigadores a considerar que os seres humanos teriam uma *retina duplex*: essencialmente, haveria dois sistemas complementares em um olho. Alguns animais têm apenas bastonetes ou apenas cones e, assim, não têm uma retina duplex. As diferenças estruturais entre cones e bastonetes estão relacionadas a importantes diferenças funcionais. Por exemplo, em um ambiente com



▼ FIGURA 9.14

Bastonetes e cones. (a) Os bastonetes contêm mais discos e tornam possível a visão com pouca intensidade de luz; os cones nos permitem ver sob a luz do dia. (b) Micrografia eletrônica de varredura de bastonetes e cones. (Fonte: cortesia de J. Franks e W. Halfter.)



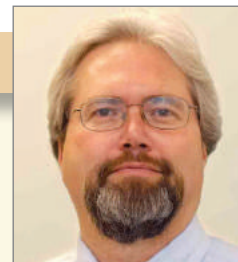


QUADRO 9.4

A ROTA DA DESCOBERTA

Vendo Através do Mosaico de Fotorreceptores

por David Williams



Quando entrei na Universidade, em 1975, quase nada sabíamos acerca da topografia das três classes de cones que formam a base da visão tricromática no olho humano. Embora Thomas Young tivesse deduzido, 175 anos antes, que a visão de cores dependia de três canais fundamentais, não sabíamos os números relativos dos três tipos de cones ou como eles estão arrançados na retina. Juntamente com meu orientador durante a pós-graduação, Don MacLeod, da Universidade da Califórnia, San Diego, usei métodos psicofísicos para mapear a sensibilidade da retina à luz violeta. Descobrimos que os cones S, que são estimulados por essa luz, estão distribuídos esparsamente ao longo de um mosaico de cones L e M. Também descobrimos que uma pessoa pode confiavelmente detectar um *flash* de luz que estimula apenas um dos cerca de 5 milhões de cones na retina.

Posteriormente, continuei retornando à questão da topografia do mosaico tricromático. Após diversas tentativas fracassadas ao longo dos anos, encontrei uma solução que surgiu de um lugar completamente inesperado. Eu tinha, há um longo tempo, interesse nos limites da acuidade visual. Enquanto investigava várias tecnologias com possibilidade de prevenir o embotamento óptico normal da imagem na retina, deparei-me com a óptica adaptativa, na qual os astrônomos utilizam um espelho deformador para corrigir imagens que ficam embaçadas devido à turbulência atmosférica quando observam imagens de estrelas usando telescópios na terra.

Um importante obstáculo ao uso da óptica adaptativa na ciência da visão é que os espelhos de telescópios custam cerca de 1 milhão de dólares. Felizmente, encontramos um engenheiro que construiu um espelho deformador mais acessível. Também tivemos sorte, pois o trabalho militar com óptica adaptativa havia recentemente deixado de ser classificado como confidencial, de modo que meu pós-doc, Junzhong Liang, e eu tivemos permissão para visitar o Starfire Optical Range (SOR), um telescópio rastreador de satélites de 16 milhões de dólares, equipado com óptica adaptativa. Eu fiquei desanimado com as legiões de engenheiros e com o sistema óptico dispendioso que eram necessários para o telescópio funcionar – mas, então, algo notável acon-

teceu. Bob Fugate, diretor do SOR, estava tentando medir aberrações atmosféricas utilizando as medidas da luz emitida a partir de um *laser* altamente potente e refletida em um espelho deixado na superfície da lua pelo programa Apollo. Ouvi Bob dizer, “Mova o feixe de luz para a direita, você não está atingindo qualquer parte da maldita lua!” Percebi, de repente, que eles estavam aprendendo desajeitadamente, tateando, como nós estávamos em meu laboratório – de modo que havia esperança, no final das contas.

Liang e eu corremos de volta para a Universidade de Rochester e, juntamente com outro pós-doc, Don Miller, construímos o primeiro sistema óptico adaptativo que podia corrigir todas as aberrações monocromáticas do olho. Isso iniciou uma pequena revolução na optometria e na oftalmologia, pois agora muitos outros defeitos ópticos do olho podiam ser corrigidos, bem mais do que era possível anteriormente. A acuidade visual de uma pessoa utilizando um sistema com óptica adaptativa pode ser melhor que a com os óculos mais cuidadosamente prescritos. Isso levou a uma melhor forma de corrigir a visão, utilizando-se cirurgia refrativa a *laser*, e levou, também, a um melhor delineamento de lentes de contato e lentes intraoculares.

Nós também equipamos uma câmera com óptica adaptativa para tirar as fotos mais nítidas já tiradas da retina humana viva, tão nítidas que se podiam ver cones individuais no mosaico de fotorreceptores. Poderíamos usar a óptica adaptativa também para identificar qual dos três fotopigmentos estava em cada cone observado no olho vivo nessas imagens, resolvendo o problema com o qual eu havia inicialmente me

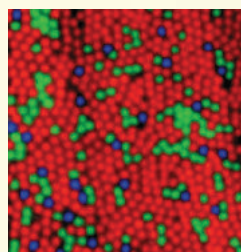


Figura A

O arranjo das três classes de cones no olho humano. (Fonte: Roorda e Williams, 1999.)

iluminação noturna, isto é, em condições *escotópicas*, apenas os bastonetes contribuem para a visão. Por outro lado, em ambientes com iluminação diurna, isto é, em condições *fotópicas*, os cones é que realizam a maior parte do trabalho. Em níveis intermediários de iluminação (iluminação de ambientes internos ou a iluminação do trânsito à noite), ou condições *mesópicas*, tanto os bastonetes quanto os cones são responsáveis pela visão.

Bastonetes e cones também diferem em outros aspectos. Todos os bastonetes contêm o mesmo fotopigmento, mas há três tipos de cones, cada qual com um pigmento diferente. Essas variações entre os pigmentos fazem os

deparado durante a graduação? Utilizando a óptica adaptativa e uma outra técnica, chamada de densitometria da retina, dois pós-docs de meu laboratório, Austin Roorda, e, posteriormente, Heidi Hofer, finalmente obtiveram uma resposta definitiva a essa questão. As três classes de cones são notavelmente desorganizadas (Figura A), diferentemente dos mosaicos altamente regulares dos olhos de muitos insetos. Além disso, os números relativos de cones M e L variam significativamente de uma pessoa para outra, apesar da similaridade da visão de cores nas pessoas (Figura B). Joe Carroll, outro pesquisador que foi meu pós-doc, prosseguiu nessa investigação, revelando a organização do mosaico em olhos

cegos para cores e naqueles com muitas mutações genéticas diferentes.

A óptica adaptativa também está sendo utilizada em estudos com imagens de muitas outras células na retina, incluindo células ganglionares, e é uma ferramenta valiosa no diagnóstico e no tratamento de doenças da retina. Eu certamente nunca teria previsto que avanços na tecnologia astronômica forneceriam essas ferramentas para a pesquisa da visão – ou que meu interesse na tricromacia do mosaico de cones durante a graduação produziria, 20 anos mais tarde, esses avanços na correção da visão e no imageamento de células isoladas.

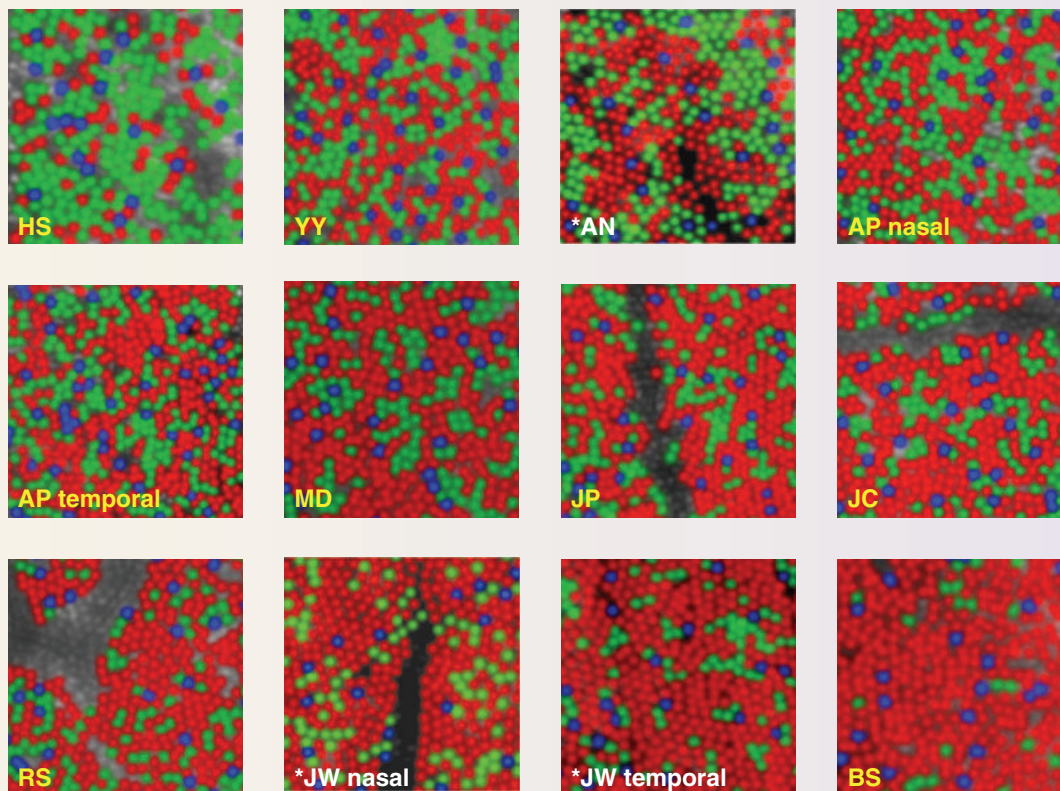


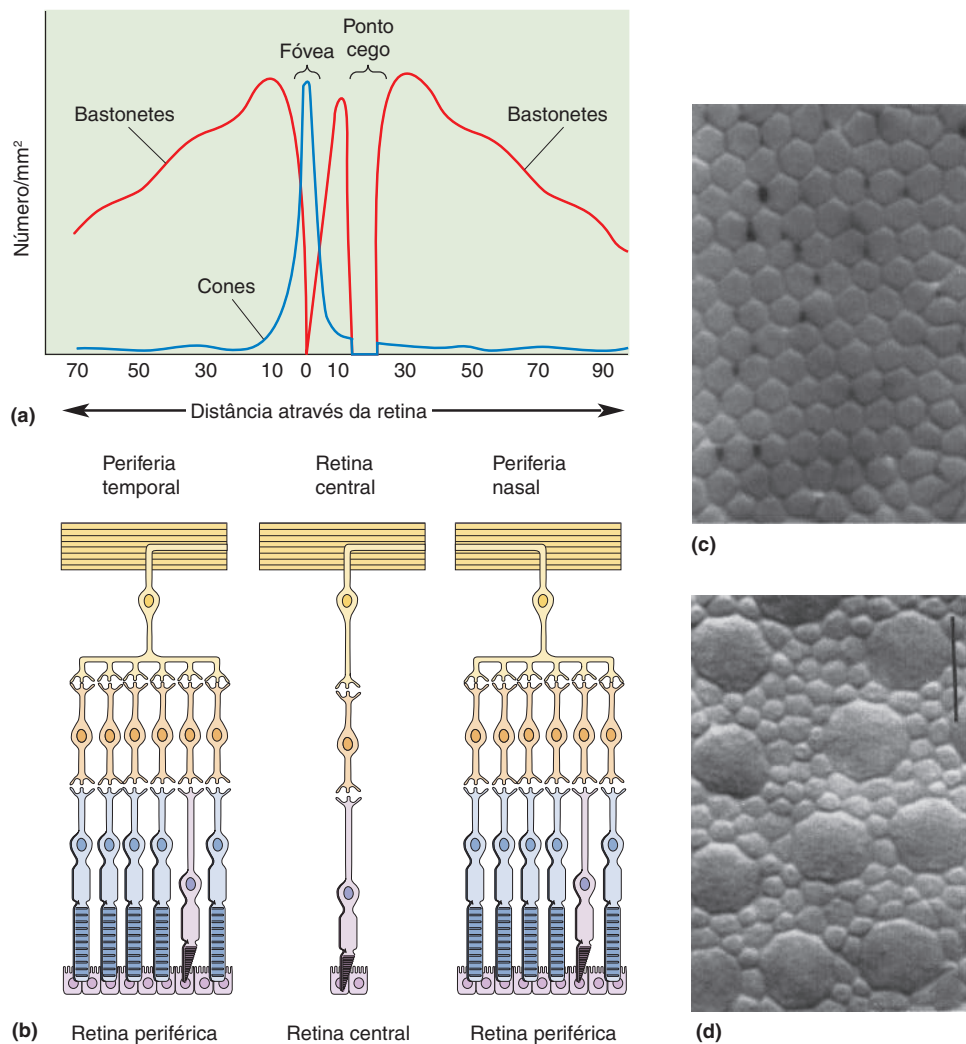
Figura B
Variações nos números relativos de cones em olhos com visão normal para cores. (Fonte: Hofer et al., 2005; Roorda e Williams, 1999.)

diferentes cones serem sensíveis a diferentes comprimentos de onda da luz. Com vermos adiante, apenas os cones, e não os bastonetes, são responsáveis pela nossa capacidade de ver cores. David Williams, da Universidade de Rochester, empregou de modo muito inteligente técnicas de imageamento para revelar, em extraordinário detalhes, a distribuição de cones em seres humanos. De modo surpreendente, em vez de um arranjo, como o arranjo ordenado de pixels em um monitor de computador, as retinas humanas mostram notável diversidade no arranjo e na distribuição dos fotorreceptores do tipo cone (Quadro 9.4).

Diferenças Regionais na Estrutura da Retina e Suas Consequências na Visão

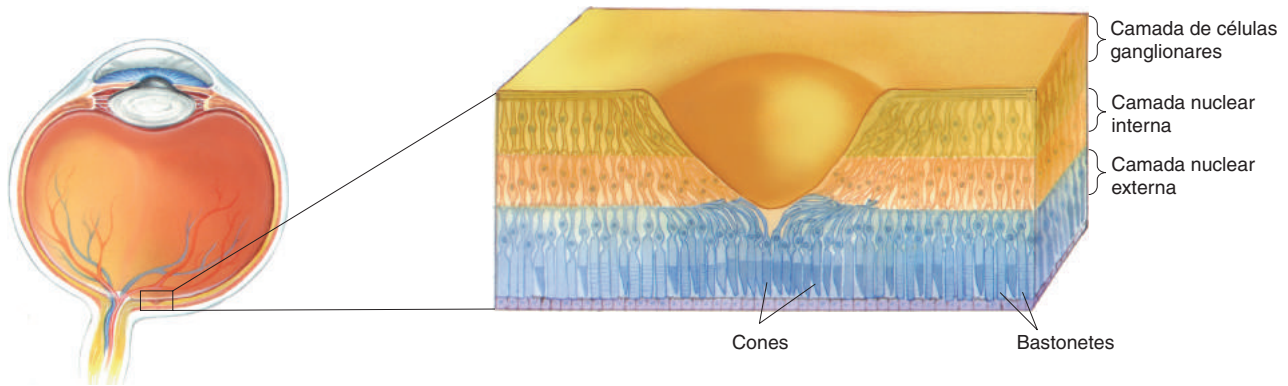
A estrutura da retina varia desde a fóvea até a periferia. A maior parte dos 5 milhões de cones está na fóvea, e a proporção diminui substancialmente na periferia da retina. Não há bastonetes na fóvea central, mas há muito mais bastonetes que cones na retina periférica. A distribuição de bastonetes e cones na retina está resumida na Figura 9.15.

As diferenças nos números e na distribuição de cones e bastonetes ao longo da retina têm consequências visuais importantes. Em níveis fotópicos de



▲ FIGURA 9.15

Diferenças regionais na estrutura da retina. (a) Os cones são encontrados principalmente na retina central, em um raio de 10 graus a partir da fóvea. Os bastonetes estão ausentes da fóvea e são encontrados principalmente na retina periférica. (b) Na retina central, relativamente poucos fotorreceptores transmitem informação diretamente para uma célula ganglionar; na retina periférica, muitos fotorreceptores fornecem sinais para uma célula ganglionar. Este arranjo torna a retina periférica mais capacitada para detectar luzes fracas, ao passo que a retina central está mais capacitada para a visão de alta resolução. (c) Esta seção ampliada da retina central humana mostra o denso empacotamento dos segmentos internos dos cones. (d) Em uma localização mais periférica sobre a retina, os segmentos internos dos cones são maiores e aparecem como ilhas em um mar de segmentos internos menores, pertencentes aos bastonetes. Uma barra de escala de 10 μm para as imagens em c e d é mostrada à direita em d. (Fonte para as partes c e d: Curcio et al., 1990, p. 500.)



▲ FIGURA 9.16

Seção transversal da fóvea. A camada de células ganglionares e a camada nuclear interna são deslocadas lateralmente para permitir que a luz atinja diretamente os fotorreceptores na fóvea.

iluminação (luz do dia), a mais óbvia consequência é que *nós temos uma sensibilidade espacial muito maior em nossa retina central*. A acuidade visual é medida quando olhamos diretamente para símbolos em um quadro de testes, ajustando a imagem das características críticas sobre nossa fóvea, rica em cones. Lembre-se que a fóvea é uma porção mais delgada da retina, no centro da mácula. Em uma seção transversal, a fóvea aparece como uma depressão na retina. Essa aparência é devida ao deslocamento lateral de células acima dos fotorreceptores, permitindo que a luz atinja os fotorreceptores sem passar pelas demais camadas celulares da retina (Figura 9.16). Esta especialização estrutural maximiza a acuidade visual na fóvea, colocando para o lado outras células que poderiam dispersar a luz e borrar a imagem. Se você fosse realizar um teste oftalmológico enquanto olhasse ligeiramente para o lado do monitor, ou se você tentasse ler os títulos de livros em uma prateleira utilizando a sua visão periférica, você precisaria de letras muito maiores para conseguir as ler. Menos óbvio que a alta acuidade espacial na fóvea é o fato de que *não somos bons para discriminar cores em nossa retina periférica* devido ao menor número de cones. Você pode ser capaz de demonstrar esse fato olhando diretamente para a frente e movendo um pequeno objeto colorido lentamente para o lado.

As consequências das diferenças na distribuição de cones e bastonetes são muito diferentes em um ambiente com pouca iluminação, quando vemos apenas usando os bastonetes. Por exemplo, *a nossa retina periférica é muito mais sensível a baixos níveis de luz*. Em outras palavras, *a nossa visão central é cega em condições escotópicas de luz*. Isso ocorre porque os bastonetes respondem mais fortemente a baixos níveis de luz, se comparados com os cones, há mais bastonetes na retina periférica (e nenhum na fóvea central) e mais bastonetes se projetam para uma única célula bipolar ou ganglionar na retina periférica (facilitando, assim, a detecção de níveis baixos de luz). Você pode verificar essa maior sensibilidade da retina periférica em uma noite estrelada. (É divertido; experimente fazer isso com um amigo.) Inicialmente, tente orientar-se no escuro por cerca de 20 minutos e, então, olhe para uma estrela brilhante. Fixando o olhar nesta estrela, procure em sua visão periférica uma estrela pouco brilhante. Mova, então, os seus olhos para olhar esta última estrela. Você descobrirá que ela desaparece quando sua imagem cai na retina central (quando você olha diretamente para ela), mas reaparece quando sua imagem cai na retina periférica (quando você olha ligeiramente para o lado dela).

Uma vez que são os cones que tornam possível a percepção das cores, *somos incapazes de perceber diferenças de cor à noite, quando os bastonetes estão ativos, mas os cones não*. Uma árvore verde, um carro azul e uma casa vermelha, todos

parecem ter vagamente a mesma cor (ou falta de cor). O pico na sensibilidade dos bastonetes ocorre no comprimento de onda de cerca de 500 nm, e, em condições escotópicas de luz, os objetos tendem a parecer em um azul-esverdeado escuro. A perda de cor à medida que o sol se põe é um enorme efeito de percepção, mas que dificilmente percebemos, devido à sua familiaridade.

Todavia, a visão noturna para os seres humanos modernos não é devida exclusivamente aos bastonetes. Em áreas densamente povoadas, na verdade, podemos perceber alguma cor à noite, pois a iluminação nos postes e os sinais neon emitem luz o suficiente para ativar os cones. Esse fato é a base para os diferentes pontos de vista acerca de como devem ser as luzes indicadoras nos painéis dos automóveis. Um ponto de vista é que as luzes devem ser verde-azuladas e fracas, para aproveitar a sensibilidade espectral dos bastonetes. Um ponto de vista alternativo é que as luzes devem ser de um vermelho brilhante, pois este comprimento de onda afeta principalmente os cones, deixando os bastonetes não saturados e, assim, resultando em uma melhor visão noturna.

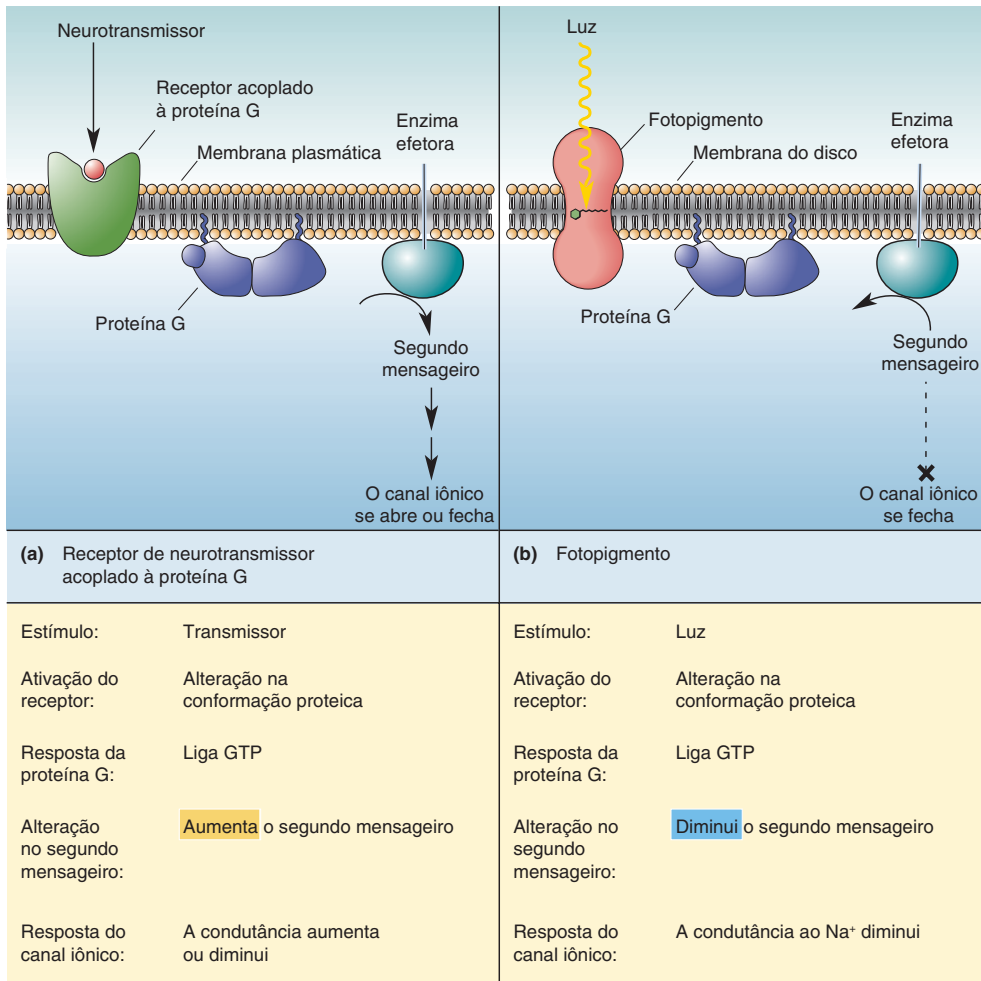
FOTOTRANSDUÇÃO

Os fotorreceptores convertem, ou *transduzem*, energia luminosa em alterações do potencial de membrana. Começaremos nossa discussão sobre a fototransdução com os bastonetes, que excedem em número os cones na retina humana na proporção de 20 para 1. Muito do que sabemos sobre a fototransdução nos bastonetes, no entanto, também é aplicável para os cones.

Fototransdução nos Bastonetes

Conforme discutimos na Parte I deste livro, uma forma pela qual a informação é representada no sistema nervoso é por meio de alterações no potencial de membrana dos neurônios. Assim, procuramos um mecanismo pelo qual a absorção de energia luminosa possa ser transduzida em uma alteração no potencial de membrana do fotorreceptor. Sob muitos aspectos, esse processo é análogo à transdução de sinais químicos em sinais elétricos que ocorre durante a transmissão sináptica. Em um receptor de neurotransmissor acoplado à proteína G, a ligação do transmissor ao receptor ativa proteínas G na membrana, as quais, por sua vez, estimulam várias enzimas efetoras (Figura 9.17a). Essas enzimas alteram a concentração intracelular de moléculas de segundos mensageiros citoplasmáticos, os quais, direta ou indiretamente, alteram a condutância de canais iônicos na membrana e, portanto, alteram o potencial de membrana. De uma forma semelhante, no fotorreceptor, a estimulação do fotopigmento pela luz ativa proteínas G, as quais, por sua vez, ativam uma enzima efetora que altera a concentração citoplasmática de um segundo mensageiro. Essa alteração determina o fechamento de um canal iônico na membrana, e o potencial de membrana é, então, alterado (Figura 9.17b).

Lembre-se que, como vimos no Capítulo 3, um neurônio típico em repouso tem um potencial de membrana de cerca de -65 mV, próximo ao potencial de equilíbrio para o K^+ . Em contrapartida, quando em completa escuridão, o potencial de membrana do segmento externo do bastonete é de cerca de -30 mV. Esta despolarização é causada pelo influxo constante de Na^+ através de canais especiais na membrana do segmento externo (Figura 9.18a). O movimento de cargas positivas através da membrana, que ocorre na ausência de luz, é chamado de **corrente do escuro** (*dark current*). Os canais de sódio têm a sua abertura estimulada – são ativados – por um segundo mensageiro intracelular, chamado de **monofosfato de guanosina cíclico**, ou **GMPc**. O GMPc é produzido no fotorreceptor pela enzima guanilato-ciclase, mantendo os canais de Na^+ abertos. A luz reduz a quantidade de GMPc, o que determina o fechamento dos canais de Na^+ , e o potencial



▲ FIGURA 9.17

Transdução da luz e proteínas G. Receptores acoplados à proteína G e fotorreceptores utilizam mecanismos similares. **(a)** Em um receptor acoplado à proteína G, a ligação do neurotransmissor ativa proteínas G e enzimas efetoras. **(b)** Em um fotorreceptor, a luz inicia um processo semelhante utilizando a proteína G transducina.

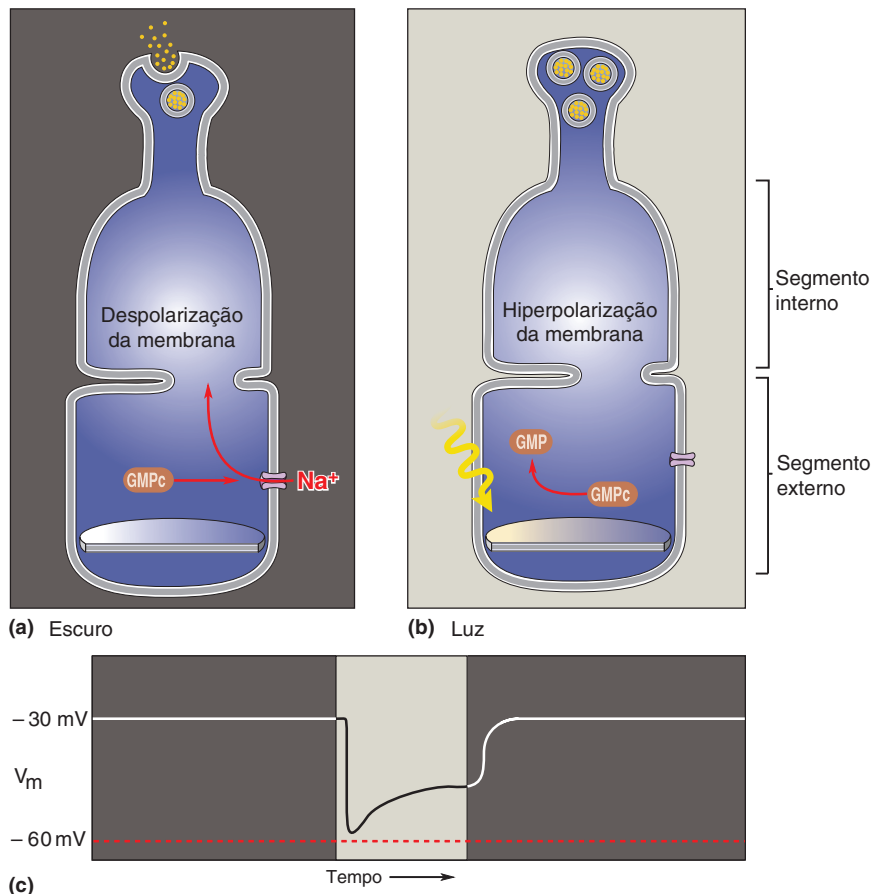
de membrana torna-se *mais negativo* (Figura 9.18b). Dessa forma, os *fotorreceptores* são *hiperpolarizados em resposta à luz* (Figura 9.18c).

A resposta hiperpolarizante à luz é iniciada pela absorção da radiação eletromagnética pelo fotopigmento localizado nas membranas dos discos empilhados no segmento externo dos bastonetes. Nos bastonetes, esse pigmento é denominado **rodopsina**.^{*} A rodopsina pode ser imaginada como uma proteína receptora que possui um agonista previamente ligado. A proteína receptora é denominada *opsina* e apresenta sete segmentos de alfa-hélice transmembrana, típicos dos receptores acoplados à proteína G que ocorrem em todo o organismo. O agonista previamente ligado é denominado *retinal* e é um derivado da vitamina A. A absorção de luz determina uma alteração na conformação do retinal, de modo que a opsina é ativada (Figura 9.19). Esse processo é um tipo de desbotamento (*bleach*), uma vez que altera a capacidade de absorção de luz da rodopsina, que passa a absorver diferentes comprimentos de onda (o fotopigmento literalmente muda da cor púrpura para a amarela). O desbotamento

^{*}N. de T. Também conhecido como *púrpura visual* pela sua cor característica.

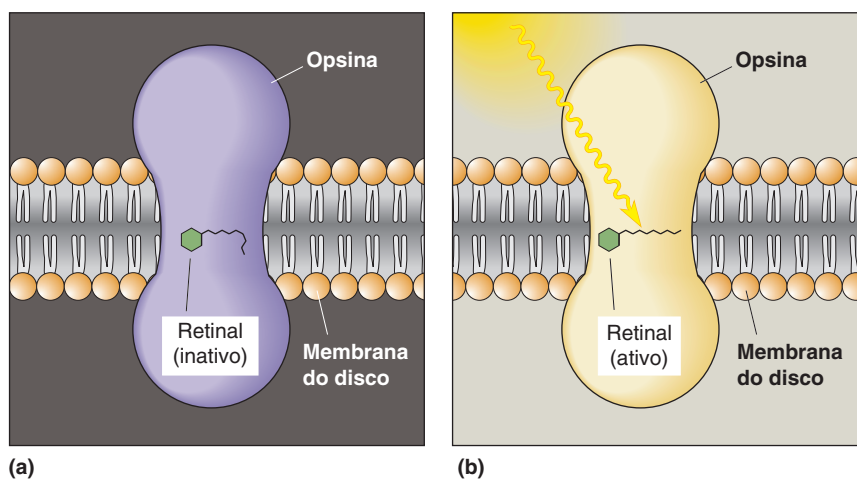
► FIGURA 9.18

A hiperpolarização dos fotorreceptores em resposta à luz. Os fotorreceptores estão continuamente despolarizados no escuro devido a uma corrente de sódio que entra na célula, a corrente do escuro. **(a)** O sódio penetra no fotorreceptor através de um canal ativado por GMPc. **(b)** A luz leva à ativação de uma enzima que destrói o GMPc, cancelando, assim, a corrente de Na^+ e hiperpolarizando a célula. **(c)** Em um auditório escuro, o potencial de membrana dos fotorreceptores é de -30 mV (à esquerda). No intervalo, nos movemos para um *hall* com luz brilhante e as células hiperpolarizam (centro da figura). A despolarização mais lenta que se segue representa a adaptação. Ao voltarmos para a sala mais escura, o potencial de membrana volta aos -30 mV (à direita).



► FIGURA 9.19

A ativação da rodopsina pela luz. A rodopsina consiste em uma proteína com sete segmentos alfa-hélice transmembrana, chamada de opsina, e de uma pequena molécula derivada da vitamina A, chamada de retinal. **(a)** No escuro, o retinal está inativo. **(b)** O retinal, quando absorve luz, sofre uma mudança em sua conformação molecular e ativa a opsina (desbotamento).



da rodopsina estimula uma proteína G, denominada **transducina**, presente na membrana do disco, e esta, por sua vez, ativa a enzima efetora **fosfodiesterase (PDE)**. A PDE hidroliza o GMPc normalmente presente no citoplasma dos bastonetes (no escuro). A redução nas concentrações de GMPc determina o fechamento dos canais de Na^+ e a hiperpolarização da membrana.

Uma consequência funcional bastante interessante da utilização de uma cascata bioquímica para a transdução é a **amplificação** do sinal. Muitas moléculas de proteína G são ativadas para cada molécula de fotopigmento, e cada enzima PDE ativada hidroliza mais de uma molécula de GMPc. Essa amplificação confere ao

nosso sistema visual uma incrível sensibilidade a pequenas quantidades de luz. Os bastonetes são mais sensíveis à luz que os cones, pois contêm mais discos em seus segmentos externos e, portanto, mais fotopigmentos, além de amplificarem mais a resposta à luz do que os cones. O resultado combinado é que os bastonetes têm a incrível capacidade de produzir uma resposta mensurável à detecção de até mesmo fótons individuais, as unidades elementares da energia luminosa.

Para resumir, estes são os passos na transdução da luz pelos bastonetes:

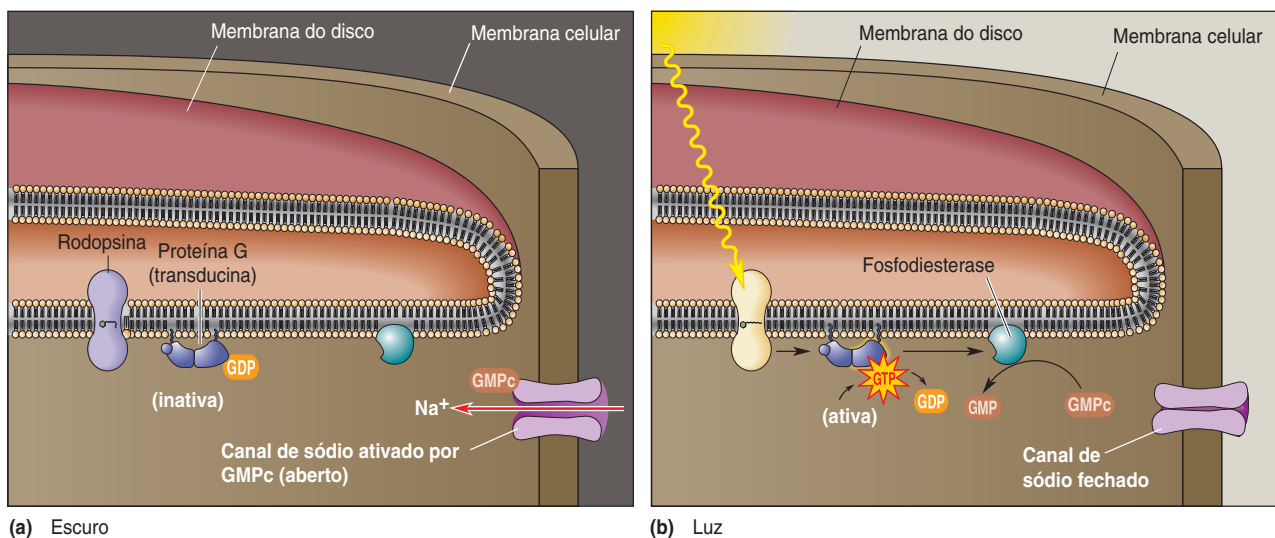
1. A luz ativa a rodopsina (desbotamento).
2. A proteína G transducina é estimulada.
3. A enzima efetora fosfodiesterase (PDE) é ativada.
4. A atividade da PDE reduz os níveis de GMPc.
5. Os canais de Na^+ fecham e a membrana da célula hiperpolariza.

A sequência completa dos eventos da fototransdução nos bastonetes está ilustrada na Figura 9.20.

Fototransdução nos Cones

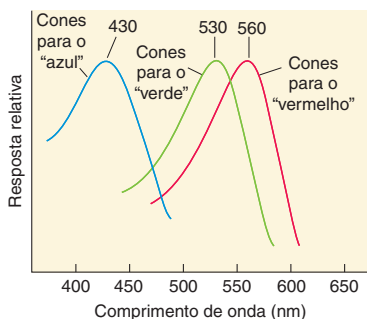
Sob luz brilhante, como a luz do sol, há uma queda nos níveis de GMPc nos bastonetes, até um ponto em que a resposta à luz torna-se *saturada*; a luz adicional não mais promove qualquer hiperpolarização. Assim, a visão durante o dia depende inteiramente dos cones, cujos fotopigmentos necessitam de maior nível de energia para sofrerem desbotamento.

O processo de fototransdução nos cones é praticamente o mesmo que aquele que ocorre nos bastonetes; a única diferença significativa é o tipo de opsinas dos discos membranosos dos segmentos externos dos cones. Cada cone em nossas retinas contém uma das três opsinas que conferem aos fotopigmentos diferentes sensibilidades espectrais. Assim, podemos falar de cones “para o azul”, ou para baixo comprimento de onda, cuja ativação máxima se dá pela luz com comprimentos de onda de aproximadamente 430 nm; cones “para o verde”, ou para médio comprimento de onda, cuja ativação máxima ocorre com comprimentos



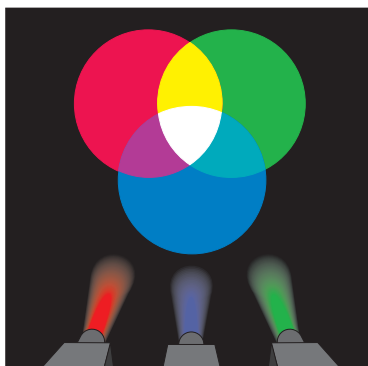
▲ FIGURA 9.20

A cascata bioquímica ativada pela luz em um fotorreceptor. (a) No escuro, o GMPc ativa um canal de sódio, causando uma corrente de entrada de Na^+ e, consequentemente, a despolarização da célula. (b) A ativação da rodopsina pela energia luminosa faz uma proteína G (transducina) trocar difosfato de guanosina por trifosfato de guanosina (ver Capítulo 6), a qual, por sua vez, ativa a enzima fosfodiesterase (PDE). A PDE hidroliza o GMPc e cancela a corrente do escuro.



▲ FIGURA 9.21

A sensibilidade espectral dos três tipos de pigmentos dos cones. Cada fotopigmento absorve uma ampla faixa de comprimentos de onda do espectro luminoso (ver Figura 9.2).



▲ FIGURA 9.22

Misturando luzes coloridas. A mistura de luzes vermelha, verde e azul determina uma igual ativação dos três tipos de cones, resultando na percepção do "branco".

de onda de aproximadamente 530 nm; e cones "para o vermelho", ou para comprimentos de onda longos, cuja ativação máxima ocorre com comprimentos de onda de aproximadamente 560 nm (Figura 9.21). Observe que cada tipo de cone é ativado por um amplo leque de luz de diferentes comprimentos de onda, e existe uma sobreposição nos comprimentos de onda que afetam os três tipos de cones. Comumente, os cones são referidos como azuis, verdes e vermelhos, porém essa nomenclatura pode gerar confusão, pois as diferentes cores são percebidas quando diferentes comprimentos de onda da luz são detectados, dentro da ampla faixa de sensibilidade de um determinado tipo de cone. A terminologia curtos, médios e longos é mais segura.

Percepção de Cores. As cores que percebemos são determinadas principalmente pelas contribuições relativas de cada tipo de cone (para comprimentos de onda curtos, médios e longos) para o sinal na retina. O fato de que nosso sistema visual detecta as cores dessa forma foi, na verdade, predito mais de 200 anos atrás pelo físico britânico Thomas Young. Young mostrou, em 1802, que cada cor do arco-íris, incluindo o branco, poderia ser criada pela mistura de uma proporção adequada de luz vermelha, verde e azul (Figura 9.22). Ele propôs, quase corretamente, que na retina existe um conjunto de três tipos de receptores, cada tipo apresentando sensibilidade máxima a um diferente espectro de comprimentos de onda. As ideias de Young foram posteriormente defendidas por um influente fisiologista alemão do século XIX, Hermann von Helmholtz. (Entre as suas realizações está a invenção do oftalmoscópio, em 1851.) Essa concepção acerca da visão das cores veio a ser conhecida como **teoria tricromática de Young-Helmholtz**. De acordo com essa teoria, o encéfalo atribui cores com base em uma comparação da leitura (fotométrica) dos três tipos de cones.* Quando todos os tipos de cones são igualmente ativos, como no caso da luz de amplo espectro, percebemos o "branco". Novas cores surgem de outras misturas. Por exemplo, a cor de laranja é uma mistura de vermelho e amarelo, e parece, de certo modo, vermelho, amarelo (vermelho, cor de laranja e amarelo são vizinhos no espectro de cores). Observe, contudo, que algumas misturas de cores são diferentes na sua percepção: nenhuma cor parece simultaneamente vermelha e verde ou azul e amarelo (e essas cores "oponentes" não são vizinhas no espectro de cores). Como veremos posteriormente, isso pode ser um reflexo de um processamento posterior de "oposição de cores" por células ganglionares.

A nomenclatura para a visão de cores pode ser complicada, portanto seja cuidadoso para não confundir a cor da luz com o "nome de cor" de um fotorreceptor do tipo cone. Não está correto pensarmos que a luz percebida como vermelho consiste em um único comprimento de onda de luz, ou que esse comprimento de onda é absorvido apenas pelos cones para comprimentos de onda longos. A realidade é que luzes coloridas geralmente contêm um amplo e complexo espectro de comprimentos de onda, que podem ativar parcialmente todos os três tipos de cones. As razões entre as ativações determinam a cor. Várias formas de cegueira para a cor resultam quando há ausência de um ou mais dos tipos de fotopigmentos dos cones (Quadro 9.5). Além disso, como discutimos anteriormente, se não tivéssemos cones, seríamos incapazes de perceber qualquer diferença entre as cores.

*N. de T. Esta teoria foi uma aproximação inicial ao problema da visão de cores, que é muito mais complexo. Já no século XIX, Hering introduzia o conceito de *oposição de cores*, com quatro cores fundamentais expressas nos três pares oponentes clássicos, vermelho-verde (e seus respectivos cones), azul-amarelo (o amarelo sendo visto conjuntamente pelos cones para o vermelho e para o verde) e claro-escuro (bastonetes). Recentemente, Edwin Land, nos anos de 1950, estudou o problema da *constância das cores* sob diferentes luminâncias e concluiu que os cones, na verdade, não fazem uma simples medida fotométrica de um comprimento de onda preferencial, mas medem – dentro de sua especificidade cromática – a *luminosidade* de um objeto com relação à luminosidade dos objetos de sua vizinhança: a "cor" será, então, construída no córtex visual a partir desse conjunto de medidas tomadas separadamente na retina (Teoria Retinex – é recomendada a leitura do artigo de Land no *Scientific American*, de dezembro de 1977).



QUADRO 9.5 DE ESPECIAL INTERESSE

A Genética e as Cores que Vemos

As cores que percebemos são determinadas principalmente pelas quantidades relativas de luz absorvida pelos pigmentos visuais vermelhos, verdes e azuis em nossos cones. Isso significa que é possível perceber qualquer cor do arco-íris ao misturar diferentes quantidades de luzes vermelha, verde e azul. Por exemplo, a percepção da luz amarela pode ser obtida por uma mistura adequada de luzes vermelha e verde. Uma vez que utilizamos um sistema de três cores, os seres humanos são ditos *tricromatas*. Entretanto, nem todos os tricromatas normais percebem as cores igualmente. Por exemplo, se a uma população de pessoas for pedido que escolham o comprimento de onda da luz que mais parece verde sem ser amarelada ou azulada, haverá pequenas variações nessas escolhas. Há, porém, anormalidades significativas da visão das cores que se estendem bem além dessas variações na visão tricromática normal.

A maior parte das anormalidades na visão de cores resulta de pequenos erros genéticos que levam à perda de um pigmento visual ou a uma alteração na sensibilidade espectral de um tipo de pigmento. As anormalidades mais comuns envolvem a visão das cores vermelha e verde e são muito mais frequentes em homens do que em mulheres. A razão para esse padrão é que os genes que codificam os pigmentos vermelhos e verdes estão no cromossomo X, ao passo que o gene que codifica o pigmento azul está no cromossomo 7. Os homens terão visão anormal das cores vermelho e verde se houver um defeito no único cromossomo X que eles possuem, herdado de suas mães. As mulheres terão visão anormal das cores vermelho e verde apenas se ambos os pais contribuírem com cromossomos X anormais.

Cerca de 6% dos homens apresentam um pigmento vermelho ou verde que absorve comprimentos de onda diferentes em relação aos pigmentos do resto da população. Os homens, neste caso, são, às vezes, denominados “cegos para cores”, mas, na verdade, eles veem um mundo bastante colorido. Essas pessoas são denominadas mais adequadamente como *tricromatas anômalos*, pois requerem misturas diferentes de vermelho, verde e azul para verem cores intermediárias (e branco) em relação às demais pessoas. A maioria dos tricromatas anômalos apresenta genes normais para codificar o pigmento azul e um dos outros pigmentos, ou o vermelho ou o verde, mas também apresenta um gene híbrido que codifica uma proteína com um espectro de absorção anormal, entre aqueles dos pigmentos vermelhos e verdes normais. Por exemplo, uma pessoa com um pigmento verde anômalo pode perceber uma luz amarela com uma mistura de vermelho e verde contendo menos vermelho que um tricromata normal. Tricromatas anômalos percebem todo o espectro de cores, assim como os tricromatas normais, porém em raras ocasiões discordam acerca da cor precisa de um objeto (p. ex., azul *versus* azul-esverdeado).

Cerca de 2% dos homens, na verdade, não apresentam um dos pigmentos, seja o vermelho ou o verde, de modo que são cegos para essas cores. Uma vez que isso os deixa com um sistema de duas cores, são denominados *dicromatas*. As pessoas que não apresentam o pigmento verde são me-

nos sensíveis ao verde e confundem certas cores vermelhas e verdes que parecem distintas para os tricromatas. Um “dicromata verde” pode perceber uma luz amarela tanto como luz vermelha quanto como verde; não há necessidade de uma mistura. Em contrapartida com os 8% de homens que não apresentam um dos pigmentos ou que possuem um pigmento anômalo, apenas 1% das mulheres apresentam essas anormalidades para a visão das cores.

As pessoas desprovidas de um dos pigmentos para as cores são consideradas cegas para as cores, mas, na verdade, são capazes de perceber cores. Estimativas relacionadas ao número de pessoas completamente desprovidas de visão para as cores são bastante variáveis, mas acredita-se que menos de 0,001% da população apresente essa condição. Em um dos tipos, ambos os pigmentos dos cones vermelhos e verdes estão ausentes, em muitos casos porque mutações dos genes para os pigmentos vermelho e verde os tornaram não funcionais. Essas pessoas são chamadas de *monocromatas* para o cone azul, e vivem em um mundo que varia apenas nas tonalidades, semelhante à percepção de um tricromata para um filme em preto e branco.

Embora a acromatopsia (falta de visão de cores) seja rara em seres humanos, na minúscula ilha de Pingelap, na Micronésia, mais de 5 a 10% da população é cega para cores e muitos mais são portadores não afetados. Sabe-se que a base para esse distúrbio é uma mutação genética associada a um desenvolvimento incompleto dos cones que os deixa não funcionais. Por que, contudo, a acromatopsia é tão comum em Pingelap? De acordo com os habitantes, no fim do século XVIII, um tufão matou grande parte da população da ilha, restando apenas cerca de 20 pessoas. Os indivíduos atualmente afetados pela acromatopsia parecem ser todos descendentes de um único indivíduo, que era um portador. Nas gerações que se seguiram, a incidência de acromatopsia cresceu com a endogamia na pequena população sobrevivente.

Estudos recentes têm mostrado que, mais precisamente, pode não haver tal coisa como uma visão normal para as cores. Em um grupo de homens classificados como tricromatas normais, descobriu-se que alguns deles necessitam de uma quantidade ligeiramente maior de vermelho do que outros para perceber o amarelo em uma mistura vermelho-verde. Essa diferença, que é pequena quando comparada com os déficits discutidos anteriormente, resulta de uma única alteração do gene do pigmento vermelho. Os 60% de homens que apresentam o aminoácido serina no sítio 180 do pigmento vermelho são mais sensíveis à luz com comprimento de onda longo que os 40% que possuem o aminoácido alanina nesse sítio. Imagine o que aconteceria se uma mulher apresentasse diferentes variedades de genes para o pigmento vermelho em seus dois cromossomos X. Ambos os genes seriam expressos, levando a diferentes pigmentos vermelhos em duas populações de cones. Em princípio, essa mulher teria uma capacidade acima do normal de discriminar cores, devido à sua visão tetracromática, uma raridade entre todos os animais.

Adaptação à Escuridão e à Claridade

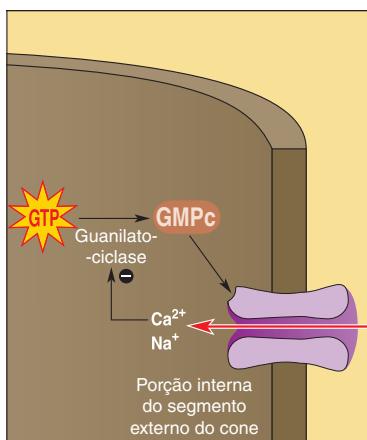
A transição da visão diurna, baseada nos cones, para a visão noturna, baseada nos bastonetes, não é instantânea. Dependendo da intensidade da luz inicial, pode levar minutos até aproximadamente uma hora para se alcançar a maior sensibilidade à luz no escuro (daí o tempo necessário para orientar-se no exercício de olhar as estrelas que sugerimos anteriormente). Esse fenômeno é denominado **adaptação ao escuro**. Na verdade, a sensibilidade à luz aumenta um milhão de vezes ou mais durante esse período.

A adaptação ao escuro é explicada por diversos fatores. Talvez o mais óbvio deles seja a dilatação das pupilas, que permite que mais luz penetre no olho. Todavia, o diâmetro da pupila humana varia somente de 2 a 8 mm; mudanças em seu tamanho podem aumentar a sensibilidade à luz apenas por um fator de cerca de 10. O principal componente da adaptação ao escuro envolve a regeneração da rodopsina para uma configuração molecular anterior ao desbotamento e o ajuste da circuitaria funcional da retina, de modo que informações vindas de mais bastonetes estejam disponíveis para cada célula ganglionar. Devido a esse grande aumento na sensibilidade, quando o olho adaptado ao escuro retorna para um ambiente com luz brilhante, torna-se temporariamente saturado. Isso explica o que ocorre logo que você sai para fora de casa em um dia bonito. Durante os próximos 5 a 10 minutos, os olhos sofrem uma **adaptação à claridade**, revertendo as alterações na retina que ocorreram durante a adaptação ao escuro. Essa adaptação ao escuro ou à claridade na retina duplex confere ao nosso sistema visual a capacidade de operar em intensidades de luz que variam desde uma noite sem luar até um brilhante meio-dia.

O Papel do Cálcio na Adaptação à Claridade. Além dos fatores mencionados acima, a capacidade do olho de adaptar-se a mudanças na intensidade da luz depende de alterações na concentração de cálcio dentro dos cones. Quando você sai de um cinema escuro para um dia luminoso, os cones estão inicialmente hiperpolarizados, tanto quanto possível (i.e., estão no E_K , que é o potencial de equilíbrio do K^+). Se os cones permanecessem nesse estado, seríamos incapazes de perceber as mudanças nos níveis de luz. Como discutido anteriormente, a constrição das pupilas ajuda um pouco, reduzindo a luz que entra no olho. A mudança mais importante, no entanto, é uma despolarização gradual da membrana, que retorna a um potencial de aproximadamente -35 mV (ver Figura 9.18c).

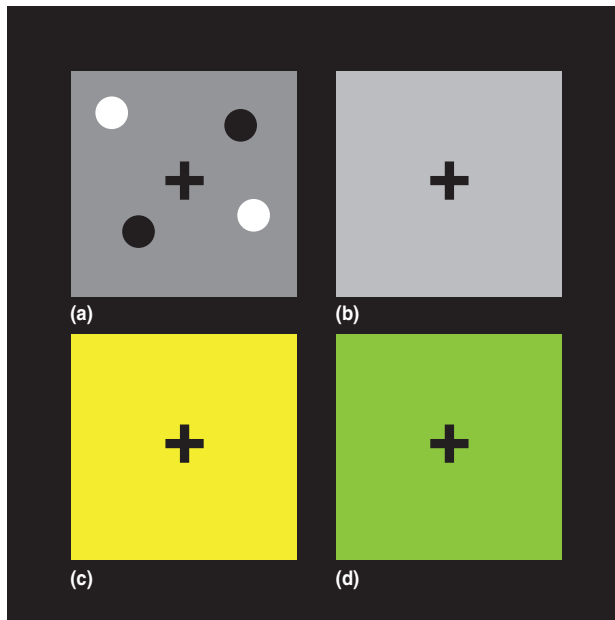
A razão para isso ocorrer se origina no fato de que os canais de sódio dependentes de GMPc, que discutimos anteriormente, também admitem cálcio (Figura 9.23). No escuro, o Ca^{2+} entra nos cones e promove um efeito inibitório sobre a enzima (guanilato-ciclase) que sintetiza o GMPc. Quando os canais dependentes de GMPc se fecham, o fluxo de Ca^{2+} para dentro dos fotorreceptores é reduzido, juntamente com o fluxo de Na^+ ; como resultado, mais GMPc é sintetizado, pois a sua enzima de síntese está menos inibida, permitindo, assim, que os canais dependentes de GMPc se abram novamente. Dito de forma mais simples, quando os canais se fecham, um processo que gradualmente os reabre é iniciado, mesmo que o nível de luz não mude. O cálcio também parece afetar os fotopigmentos e a fosfodiesterase, diminuindo as suas respostas à luz. Esses mecanismos baseados no cálcio asseguram que os fotorreceptores sejam sempre capazes de registrar mudanças relativas no nível de luz, embora informações sobre seu nível absoluto possam ser perdidas.

Adaptação Local à Escuridão, à Claridade e às Cores. O efeito que o tamanho da pupila tem sobre a adaptação à claridade ou à escuridão é o mesmo para todos os fotorreceptores. O desbotamento do fotorreceptor e de outros mecanismos adaptativos, como a influência do cálcio sobre os níveis de GMPc,



▲ FIGURA 9.23

O papel do cálcio na adaptação à luz. O Ca^{2+} entra no cone através dos mesmos canais acionados por GMPc que são utilizados pelo Na^+ ; ele inibe a síntese de GMPc.

**FIGURA 9.24**

Adaptação à luz e às cores. Fixe o olhar na cruz em (a) durante 1 minuto e, então, olhe para (b), a fim de ver os efeitos da adaptação local da retina à luz e aos pontos escuros. Após adaptar-se à cor em (c) ou (d), o cinza em (b) parecerá ter uma cor oponente.

contudo, podem ocorrer apenas em determinados cones. Você pode demonstrar esse fato para si próprio com a Figura 9.24. Primeiro, fixe o olhar na cruz escura no centro do quadrado cinza na parte (a) durante cerca de um minuto. Os cones nos quais são projetados os pontos escuros adaptar-se-ão ao escuro, e os cones em que são projetados os pontos brancos farão uma relativa adaptação à luz. Agora olhe para a cruz no centro do quadrado branco grande na parte b. Devido à adaptação local dos cones, você agora deve ver pontos brancos onde houve adaptação ao escuro e pontos escuros onde ocorreu adaptação ao branco. A mesma ideia aplica-se à adaptação às cores. Primeiro, observe o quadrado amarelo ou verde nas partes (c) ou (d) da figura e adapte seletivamente seus cones. Mova, então, o olhar para o quadrado claro na parte (b). Você deve ver azul, se estiver adaptado ao amarelo, e vermelho, se estiver adaptado ao verde (as cores exatas dependem dos corantes utilizados na impressão). Essas demonstrações utilizam fixações anormalmente longas para revelar processos críticos de adaptação que estão continuamente funcionando para manter os receptores em uma situação em que possam fornecer informação útil.

O PROCESSAMENTO NA RETINA E SUAS EFERÊNCIAS

Agora que vimos como a luz é inicialmente convertida em atividade neural, voltaremos para o processo pelo qual a informação acerca da luz é transmitida para além do olho, para o resto do encéfalo. Como a única fonte das eferências da retina é representada pelos potenciais de ação disparados pelas células ganglionares, nosso objetivo é compreender qual informação as células ganglionares transmitem. É interessante observar que, bem antes da descoberta de como funcionam os fotorreceptores, os pesquisadores foram capazes de explicar algumas das formas pelas quais a retina processa imagens visuais. Desde cerca de 1950, os neurocientistas têm estudado as descargas de potenciais de ação nas células ganglionares da retina à medida que a retina é estimulada pela luz. Os pioneiros nesses estudos foram os neurofisiologistas Keffer Hartline e Stephen Kuffler, trabalhando nos Estados Unidos, e Horace Barlow, trabalhando na Inglaterra.

Os seus estudos revelaram quais aspectos da imagem visual são codificados como sinais de saída nas células ganglionares. Estudos iniciais em caranguejos e rãs abriram caminho para pesquisas em gatos e macacos. Descobriu-se que os mesmos princípios estão envolvidos no processamento de imagens pela retina em uma ampla variedade de espécies.

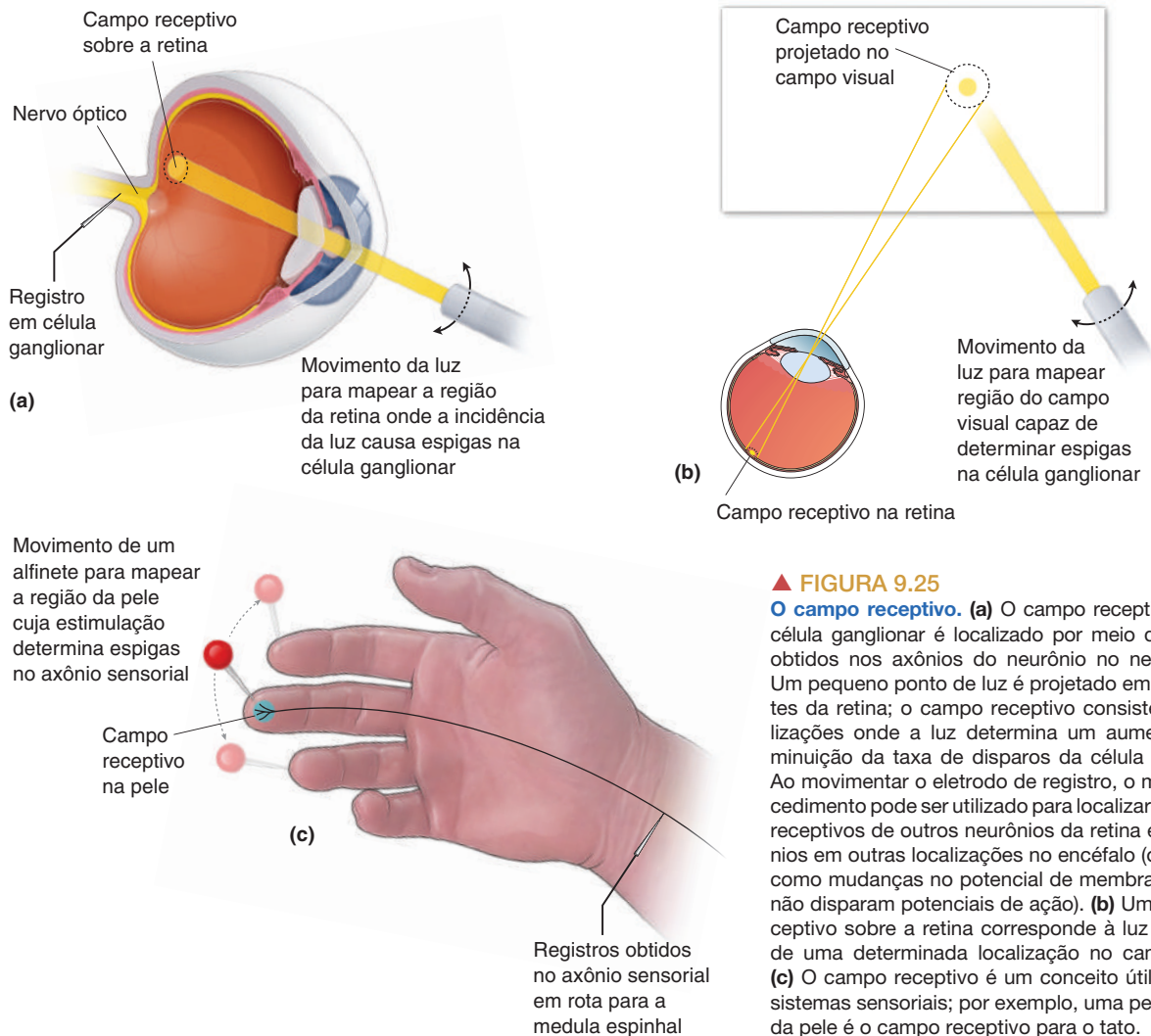
O progresso na compreensão de como as propriedades das células ganglionares são determinadas pelas interações sinápticas na retina tem sido lento. Isso ocorre porque *apenas células ganglionares disparam potenciais de ação*; todas as outras células na retina (com exceção de algumas células amácrinas) respondem à estimulação com alterações graduais no potencial de membrana. A detecção dessas mudanças graduais requer métodos tecnicamente complicados de registro intracelular, ao passo que os potenciais de ação podem ser detectados utilizando métodos simples de registro extracelular (ver Quadro 4.1). Apenas nos primeiros anos da década de 1970 é que John Dowling e Frank Werblin, da Universidade Harvard, foram capazes de demonstrar como as respostas das células ganglionares são construídas a partir das interações com células horizontais e bipolares.

A via mais direta para o fluxo de informação na retina é a partir de um fotorreceptor do tipo cone para uma célula bipolar e, daí, para uma célula ganglionar. Em cada estação sináptica, as respostas são modificadas por conexões laterais de células horizontais e amácrinas. Os fotorreceptores, como os outros neurônios, liberam neurotransmissores quando despolarizados. O transmissor liberado pelos fotorreceptores é o aminoácido glutamato. Como vimos, os fotorreceptores estão despolarizados no escuro e são *hiperpolarizados* pela luz. Temos, então, a situação contraintuitiva em que os fotorreceptores, na verdade, liberam menos moléculas de neurotransmissores quando atingidos pela luz do que no escuro. Contudo, podemos conciliar este aparente paradoxo se aceitarmos o ponto de vista de que o *escuro*, e não a *luz*, é o estímulo preferido para um fotorreceptor. Assim, quando uma sombra passa sobre um fotorreceptor, ele responde sofrendo uma despolarização e liberando mais neurotransmissor.

Na camada plexiforme externa, cada fotorreceptor efetua contatos sinápticos com dois tipos de células da retina: as células bipolares e as células horizontais. Lembre-se que as células bipolares estabelecem a via direta, desde os fotorreceptores até as células ganglionares; as células horizontais, por sua vez, fornecem informação lateralmente para a camada plexiforme externa, influenciando a atividade de células bipolares e fotorreceptores na vizinhança (ver Figuras 9.11 e 9.12). Agora, enfocaremos as propriedades de resposta de células bipolares e, então, de células ganglionares, analisando os seus campos receptivos.

O Campo Receptivo

Suponha que você tenha uma lanterna que projeta um ponto muito pequeno de luz sobre a retina enquanto você monitora a atividade de um neurônio visual, como, por exemplo, os sinais de saída de uma célula ganglionar da retina. Você descobriria que a luz aplicada a apenas uma determinada pequena porção da retina muda a taxa de disparos do neurônio (Figura 9.25a). Esta área da retina é chamada de **campo receptivo** do neurônio. A luz que incide em qualquer outro lugar da retina, fora desse campo receptivo, não teria efeito na taxa de disparos. Esse mesmo procedimento pode ser aplicado para qualquer neurônio no olho ou em outro local envolvido na visão; o seu campo receptivo é especificado pelo padrão de luz sobre a retina, que determina uma resposta neural. No sistema visual, a óptica do olho estabelece uma correspondência entre localizações sobre a retina e o campo visual. Assim, costuma-se também descrever campos receptivos visuais como áreas do espaço visual intercambiáveis com áreas da retina (Figura 9.25b). O “campo receptivo” é, na verdade, um termo geral, útil para a descrição da especificidade de neurônios ao estímulo ao longo dos sistemas sensoriais. Por exemplo, veremos no Capítulo 12 que os campos receptivos de

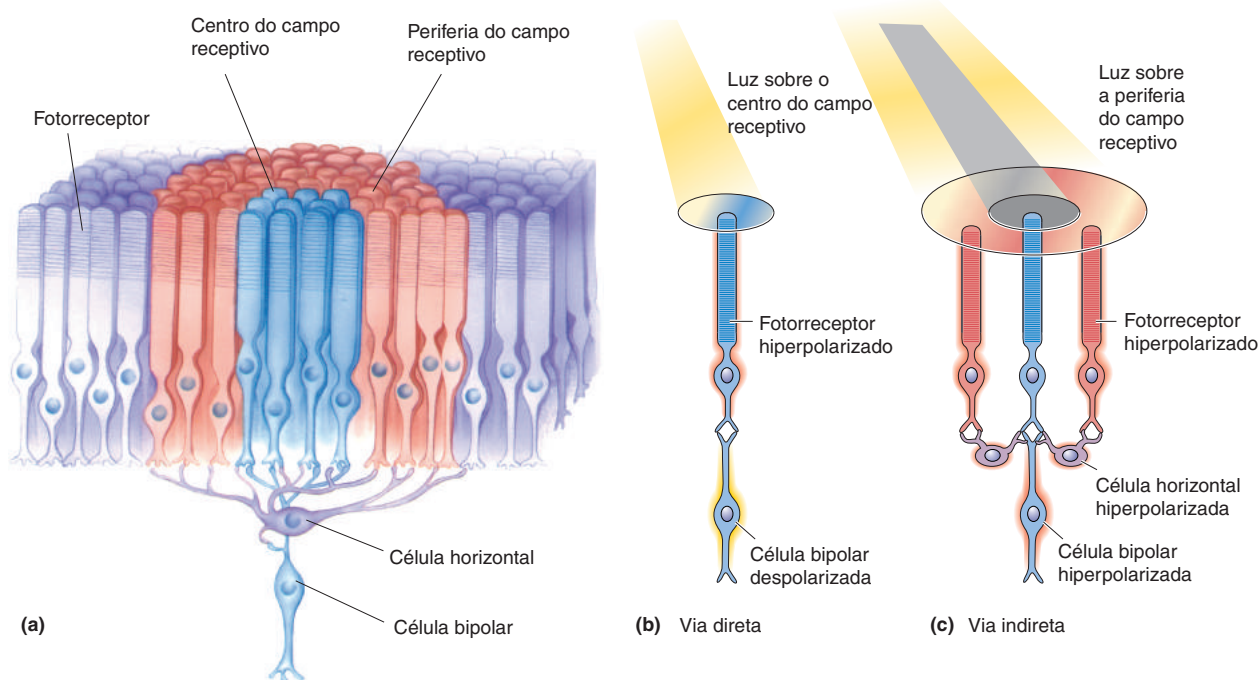


▲ FIGURA 9.25

O campo receptivo. (a) O campo receptivo de uma célula ganglionar é localizado por meio de registros obtidos nos axônios do neurônio no nervo óptico. Um pequeno ponto de luz é projetado em várias partes da retina; o campo receptivo consiste nas localizações onde a luz determina um aumento ou diminuição da taxa de disparos da célula ganglionar. Ao movimentar o eletrodo de registro, o mesmo procedimento pode ser utilizado para localizar os campos receptivos de outros neurônios da retina e de neurônios em outras localizações no encéfalo (observados como mudanças no potencial de membrana, se eles não disparam potenciais de ação). (b) Um campo receptivo sobre a retina corresponde à luz que chega de uma determinada localização no campo visual. (c) O campo receptivo é um conceito útil em outros sistemas sensoriais; por exemplo, uma pequena área da pele é o campo receptivo para o tato.

neurônios no sistema somatossensorial são pequenas áreas da pele que, quando tocadas, produzem uma resposta em um neurônio (Figura 9.25c).

À medida que nos movemos na via visual para estruturas do sistema nervoso central, descobrimos que os campos receptivos mudam em formato e, do mesmo modo, no tipo de estímulo que torna os neurônios mais ativos. Na retina, pontos de luz geram respostas ótimas em células ganglionares, mas em diferentes áreas do córtex visual os neurônios respondem melhor a linhas brilhantes e mesmo a formas complexas de significado biológico, como mãos e faces. Essas alterações podem refletir diferenças importantes no tipo de informação representada em cada estágio. (Teremos bem mais a falar sobre este tópico no Capítulo 10.) Os campos receptivos recebem bastante atenção devido à interpretação funcional que lhes é atribuída. Um exemplo instrutivo vem dos trabalhos iniciais de Horace Barlow, que fez registros da retina de rã. Ele descobriu que uma rã saltará tentando alcançar um pequeno ponto preto que é agitado em frente a ela, e o mesmo estímulo determina uma forte resposta de células ganglionares da retina. Poderia este ser um “detector de insetos”, usado pela rã para caçar? Veremos que, com base nas propriedades dos campos receptivos, também são feitas inferências acerca da função para macacos e seres humanos, e elas são tão excitantes quanto são especulativas.



▲ FIGURA 9.26

Vias direta e indireta dos fotorreceptores para as células bipolares. (a) As células bipolares recebem sinais sinápticos diretamente de um grupo de fotorreceptores que constituem o centro do campo receptivo. Além disso, essas células recebem sinais de entrada indiretos provenientes de fotorreceptores periféricos através das células horizontais. (b) Uma célula bipolar com centro-ON é despolarizada pela luz que incide sobre o centro do campo receptivo através da via direta. (c) A luz incide na periferia do campo receptivo, hiperpolarizando a célula bipolar com centro-ON através da via indireta. Devido à intervenção da célula horizontal, o efeito da luz nos fotorreceptores da periferia é sempre oposto ao efeito da luz sobre os fotorreceptores do centro.

Os Campos Receptivos das Células Bipolares

Células bipolares e campos receptivos podem ser divididas em duas classes, ON e OFF, com base em suas respostas ao glutamato liberado pelos fotorreceptores. Os circuitos que originam os campos receptivos das células bipolares consistem em sinais de entrada diretos, que chegam dos fotorreceptores, e sinais de entrada indiretos, retransmitidos por células horizontais (Figura 9.26a). Começaremos nosso estudo considerando apenas as interações entre cones e células bipolares na via direta (sem o envolvimento das células horizontais), como mostrado na Figura 9.26b. Uma luz incidindo sobre um cone *hiperpolarizará* algumas células bipolares. Essas células são chamadas de **células bipolares do tipo OFF**, pois a luz efetivamente as inibe. Contudo, a luz incidindo sobre um cone pode também *despolarizar* outras células bipolares. Essas células que são “ligadas” ou “acionadas” pela luz são denominadas **células bipolares do tipo ON**. Evidentemente, a sinapse cone-célula bipolar inverte o sinal que chega do cone: o cone hiperpolariza em resposta à luz, porém a célula bipolar do tipo ON despolariza.

Como podem as diferentes células bipolares originarem respostas opostas a sinais de entrada diretos oriundos dos cones? A resposta reside no fato de haver dois tipos de receptores que ligam o glutamato liberado pelos fotorreceptores. As células bipolares do tipo OFF apresentam receptores glutamatérgicos ionotrópicos, e estes canais de cátions ativados por glutamato medeiam um clássico potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), o qual despolariza a membrana pelo influxo de íons Na^+ . A hiperpolarização do cone faz menos neurotransmissores

serem liberados, resultando em uma célula bipolar mais hiperpolarizada. Em contrapartida, as células bipolares do tipo ON apresentam receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos) e respondem ao glutamato com uma hiperpolarização. Cada célula bipolar recebe sinais sinápticos diretos de um grupo de fotorreceptores. O número de fotorreceptores nesse grupo varia de um, no centro da fóvea, a milhares, na retina periférica.

Além dessas conexões diretas com os fotorreceptores, as células bipolares estão conectadas via células horizontais a um anel circunscrito de fotorreceptores que cerca o grupo central (ver Figura 9.26a). As interações sinápticas dos fotorreceptores, das células horizontais e das células bipolares são complexas, e pesquisas acerca dessas interações estão em andamento. Para nossos propósitos aqui, consideremos dois pontos-chave. Primeiro, quando um fotorreceptor hiperpolariza em resposta à luz, sinais são enviados às células horizontais, que também hiperpolarizam. Segundo, o efeito da hiperpolarização da célula horizontal se contrapõe ao efeito da luz sobre fotorreceptores vizinhos. Na Figura 9.26c, a luz incide sobre dois fotorreceptores conectados através de células horizontais a um fotorreceptor central e à célula bipolar. O efeito dessa via indireta leva à despolarização do fotorreceptor central, contrapondo-se à hiperpolarização causada pela luz que incide diretamente sobre ele.

Resumiremos esta discussão: o campo receptivo de uma célula bipolar é constituído por duas porções, uma área circular de retina, que proporciona aferências diretas do fotorreceptor, chamada de *centro do campo receptivo*, e uma área de retina adjacente, que proporciona aferências via células horizontais, chamada de *periferia do campo receptivo*. A resposta do potencial de membrana de uma célula bipolar à luz no centro do campo receptivo é oposta àquela produzida pela luz na periferia. Assim, diz-se que essas células possuem **campos receptivos centro-periferia**, com centro e periferia antagônicos entre si. As dimensões do campo receptivo podem ser medidas em milímetros na retina ou, mais comumente, em graus de ângulo visual. Um milímetro na retina corresponde a um ângulo visual de aproximadamente 3,5 graus. Os diâmetros dos campos receptivos das células bipolares variam desde uma fração de grau na retina central até diversos graus na retina periférica.

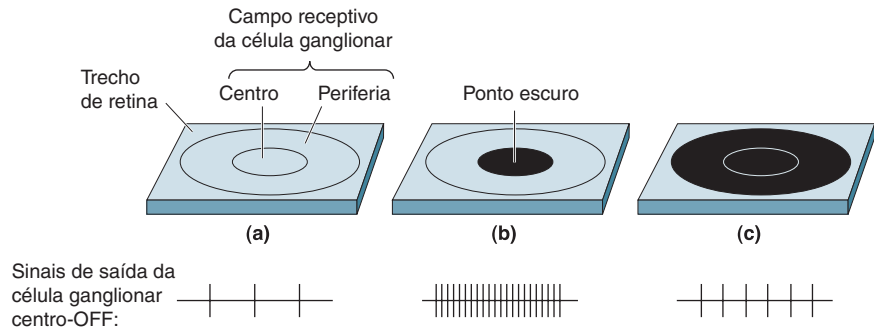
A organização dos campos receptivos no centro-periferia passa das células bipolares para as ganglionares através das sinapses na camada plexiforme interna. As conexões laterais das células amácrinas na camada plexiforme interna também contribuem para a construção dos campos receptivos das células ganglionares e para a integração de sinais oriundos dos cones e bastonetes que chegam às células ganglionares. Numerosos tipos de células amácrinas têm sido identificadas, os quais fazem diferentes contribuições para as respostas das células ganglionares.

Os Campos Receptivos das Células Ganglionares

A maior parte das células ganglionares da retina apresenta a mesma organização concêntrica de seus campos receptivos em centro-periferia, conforme discutimos para as células bipolares. As células ganglionares centro-ON e centro-OFF recebem aferências dos tipos correspondentes de células bipolares. Uma diferença importante é que, ao contrário das células bipolares, as células ganglionares disparam potenciais de ação. As células ganglionares, na verdade, disparam potenciais de ação quer estejam ou não expostas à luz, e a incidência de luz no centro ou na periferia do campo receptivo aumenta ou diminui a taxa de disparos. Dessa forma, uma célula ganglionar centro-ON será despolarizada e responderá com uma rajada de potenciais de ação quanto um pequeno ponto de luz for projetado sobre o centro de seu campo receptivo. Uma célula centro-OFF disparará menos potenciais de ação quando um pequeno ponto de luz for projetado no centro de

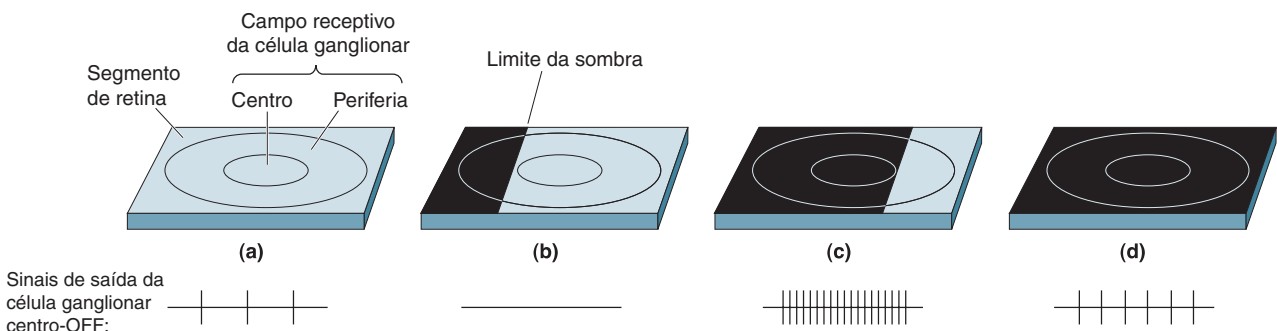
► FIGURA 9.27

Organização centro-periferia do campo receptivo de uma célula ganglionar. (a, b) Uma célula ganglionar com centro-OFF responde com uma rajada de potenciais de ação quando um ponto escuro é projetado sobre o centro de seu campo receptivo. (c) Se o ponto escuro é aumentado para incluir a periferia do campo receptivo, a resposta é bastante reduzida.



seu campo receptivo; ela responderá com maior taxa de potenciais de ação para um ponto *escuro* projetado sobre o centro de seu campo receptivo. Em ambos os tipos de célula a resposta à estimulação do centro é cancelada pela resposta à estimulação da periferia de cada campo receptivo (Figura 9.27). A surpreendente consequência desse fato é que a maior parte das células ganglionares da retina não é particularmente responsiva a mudanças na iluminação que incluam, ao mesmo tempo, o centro e a periferia do campo receptivo. Pelo contrário, parece que as células ganglionares são responsivas principalmente a *diferenças* na iluminação que ocorram dentro de seus campos receptivos.

Para ilustrar esse ponto, considere a resposta gerada por uma célula centro-OFF quando a borda de uma sombra escura atravessa o seu campo receptivo (Figura 9.28). Lembre-se que, nesta célula, uma projeção escura sobre o centro do campo receptivo determina a despolarização da célula, ao passo que uma projeção escura sobre a periferia determina a hiperpolarização da célula. Sob uma iluminação uniforme, o centro e a periferia anulam-se, produzindo um baixo nível de respostas (Figura 9.28a). Quando a borda da sombra entra na região da periferia do campo receptivo sem avançar sobre o centro, ela tem um efeito hiperpolarizante sobre o neurônio, levando a uma diminuição na taxa de disparos da célula (Figura 9.28b). No entanto, à medida que a sombra passa a se estender também sobre o centro, a inibição parcial, determinada pela periferia, é suplantada, e a resposta da célula aumenta (Figura 9.28c). Para entender a razão do aumento da resposta na Figura 9.28c, considere que há 100% de excitação da célula, uma vez que a sombra cobre todo o centro do campo receptivo, mas há apenas uma inibição parcial da porção da periferia que está no escuro. Todavia, quando a sombra finalmente preenche toda a periferia, a resposta do centro é novamente cancelada (Figura 9.28d). Observe que a resposta celular, neste exemplo, é apenas levemente diferente sob luz uniforme ou sob escuridão



▲ FIGURA 9.28

Respostas de uma célula ganglionar centro-OFF a uma borda claro-escuro que incide sobre o seu campo receptivo. A resposta do neurônio é determinada pelas frações do centro e da periferia que são preenchidas pela luz e pelo escuro. (Ver texto para mais detalhes.)

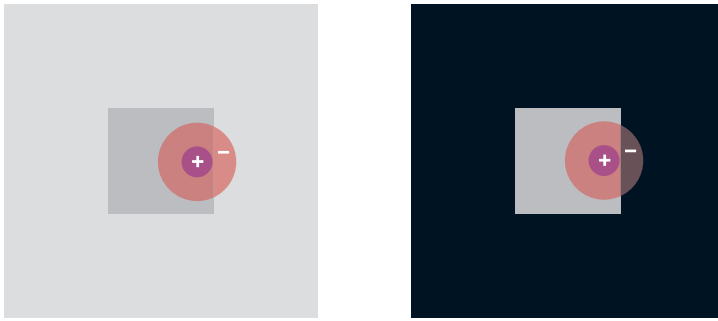


FIGURA 9.29

A influência do contraste na percepção de luz e de escuro. Os quadrados centrais têm idêntica tonalidade de cinza, porém, devido ao fundo mais claro no quadro à esquerda, o quadrado central parece mais escuro. Campos receptivos de células centro-ON são mostrados à esquerda e à direita da figura. Qual deles responderia mais intensamente?

uniforme; a resposta é modulada principalmente pela presença de uma borda que delimite luz e sombra em seu campo receptivo.

Agora, consideremos os sinais de saída de *todas* as células ganglionares centro-OFF em diferentes posições na retina e que são estimuladas por uma borda fixa delimitando luz e sombra, que é projetada sobre a retina. As respostas possíveis são mostradas nas quatro categorias ilustradas na Figura 9.28. Assim, as células que registram a presença dessa borda são aquelas cujos centros e periferias dos campos receptivos são diferentemente afetados pelas áreas iluminadas e sombreadas. A população de células com os centros dos campos receptivos “percebendo” o lado iluminado da borda será inibida (ver Figura 9.28b). A população de células com os centros dos campos receptivos “percebendo” o lado escuro da borda será excitada (ver Figura 9.28c). Dessa forma, a diferença na iluminação em uma borda que separa o claro do escuro não é representada com fidelidade pela diferença nos sinais de saída das células ganglionares em quaisquer dos lados da borda. Em vez disso, a organização centro-periferia dos campos receptivos leva a uma resposta neural que exagera o contraste nas bordas.

Há muitas ilusões visuais envolvendo a percepção do nível de luz. A organização dos campos receptivos das células ganglionares sugere uma explicação para a ilusão mostrada na Figura 9.29. Embora os dois quadrados centrais sejam do mesmo tom de cinza, o quadro com o fundo mais claro parece mais escuro. Considere os dois campos receptivos centro-ON, mostrados nos quadrados em cinza. Em ambos os casos, a mesma luz cinza atinge o centro do campo receptivo. Entretanto, o campo receptivo à esquerda terá mais luz atingindo a sua periferia que o campo receptivo à direita. Isso levará a uma maior inibição e a uma menor resposta, que pode estar relacionada à aparência “mais escura” do quadrado cinza central à esquerda.

Relações de Estrutura-Função. A maior parte das células ganglionares na retina dos mamíferos apresenta um campo receptivo organizado como centro-periferia com seu centro sendo ON ou OFF. Essas células podem ainda ser divididas com base em seu aspecto, em suas conexões ou em suas propriedades eletrofisiológicas. Na retina do macaco, assim como na retina humana, distinguem-se dois tipos principais de células ganglionares: as **células ganglionares do tipo M**, que são grandes, e as **células ganglionares do tipo P**, que são menores. (M, *magno*, i.e., “grande” em latim; P, *parvo*, do latim para “pequeno”.) A Figura 9.30 mostra os tamanhos relativos das células ganglionares M e P em uma mesma localização sobre a retina. As células P constituem cerca de 90% da população de células ganglionares, e as células M, cerca de 5%, sendo os 5% restantes constituídos de uma variedade de tipos celulares, denominados **células ganglionares do tipo não M e não P**, as quais são menos bem caracterizadas.

As propriedades de resposta visual das células M diferem daquelas das células P em vários aspectos. Elas têm maiores campos receptivos, conduzem potenciais de ação mais rapidamente no nervo óptico e são mais sensíveis a

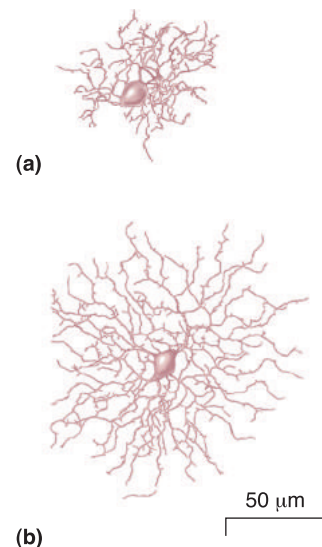
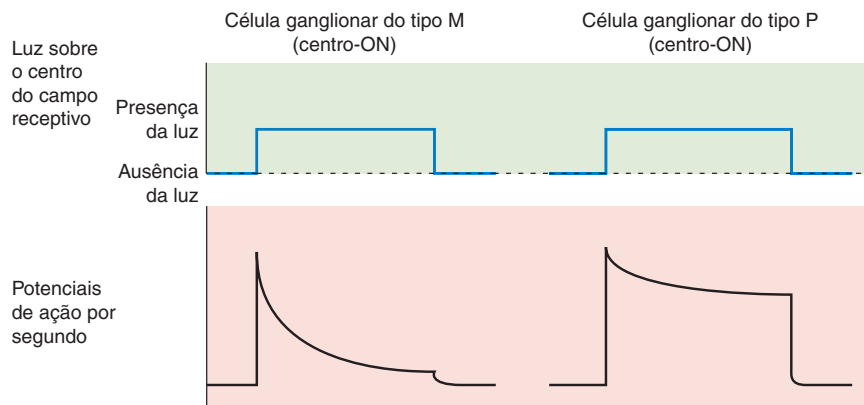


FIGURA 9.30

Células ganglionares dos tipos M e P na retina de macaco. (a) Uma pequena célula P da retina periférica. (b) Uma célula M encontrada em um local semelhante é bem maior. (Fonte: Watanabe e Rodieck, 1989, pp. 437, 439.)

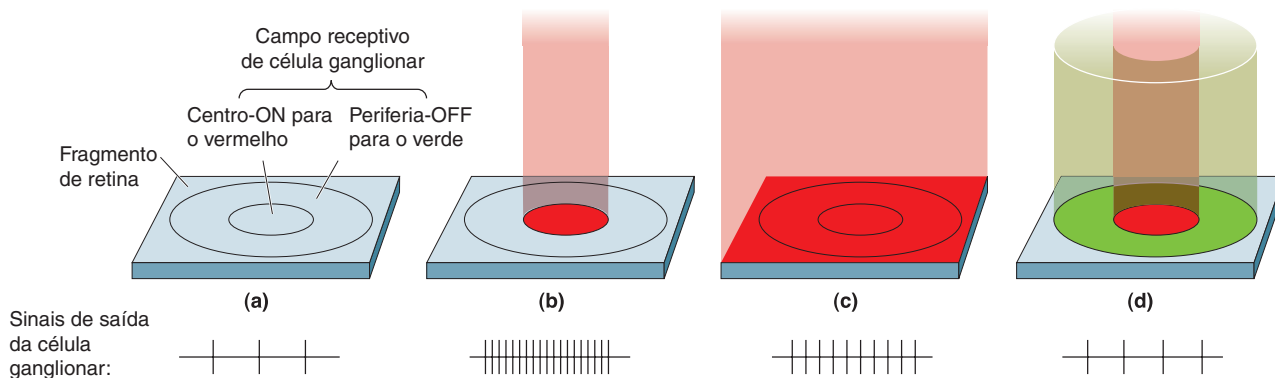


► **FIGURA 9.31**
As diferentes respostas à luz obtidas de células ganglionares do tipo M e do tipo P.

estímulos com baixo contraste. Além disso, as células M respondem à estimulação dos centros de seus campos receptivos com uma série transitória de rajadas de potenciais de ação, ao passo que as células P respondem com uma descarga sustentada que persiste enquanto persistir o estímulo (Figura 9.31). Veremos, no Capítulo 10, que diferentes tipos de células ganglionares parecem desempenhar diferentes papéis na percepção visual.

Células Ganglionares de Oposição de Cores. Outra diferença importante entre os tipos de células ganglionares é que algumas células P e células não M e não P são sensíveis a diferenças no comprimento de onda da luz.* A maioria desses neurônios sensíveis à cor é denominada **células de oposição de cores**, refletindo o fato de que a resposta a uma cor no centro do campo receptivo é cancelada por uma outra cor incidindo na periferia do campo receptivo. Dois tipos de oposição são observados, vermelho *versus* verde, e azul *versus* amarelo. Considere, por exemplo, uma célula com um centro-ON vermelho e uma periferia-OFF verde (Figura 9.32). O centro do campo receptivo é

*N. de T. Novamente: mais que medir a intensidade em um certo comprimento de onda, mede-se a luminosidade relativa a outros objetos da cena. Não confunda luminosidade (atributo da cor) com luminância (quantidade de luz disponível).



▲ **FIGURA 9.32**

Oposição de cores em células ganglionares. (a) Um campo receptivo centro-periferia com oposição de cores de uma célula ganglionar do tipo P. (b) Uma forte resposta é produzida pela luz vermelha incidindo no centro do campo receptivo, que recebe sinais de cones sensíveis a comprimentos de onda longos (em vermelho). (c) Ao fazer a luz vermelha incidir também sobre a periferia, teremos uma inibição da resposta, pois os cones para o verde que fornecem sinais para a periferia são também, de certo modo, sensíveis a comprimentos de onda da luz longos. (d) Uma inibição ainda mais forte é produzida por luz verde incidindo na periferia do campo receptivo, o que estimula de modo ótimo os cones para o verde.

alimentado principalmente por cones para o vermelho, e a periferia por cones para o verde, via circuito inibitório (i.e., a via indireta, através das células horizontais). Para entender como o neurônio com esse campo receptivo responde à luz, lembre-se da Figura 9.21, que mostra que cones para o vermelho e para o verde absorvem comprimentos de onda diferentes, mas com certa sobreposição.

Se uma luz vermelha banhar o centro do campo receptivo, o neurônio responde com uma forte rajada de potenciais de ação (Figura 9.32b). Se a luz vermelha banhar o centro e a periferia do campo receptivo, o neurônio ainda será excitado, porém muito menos (Figura 9.32c). A razão pela qual a luz vermelha tem um efeito na periferia OFF para o verde é que, como mostrado na Figura 9.21, comprimentos de onda da luz para o vermelho são parcialmente absorvidos por cones para o verde, e a sua ativação inibe a resposta do neurônio. Para ativar completamente a periferia inibitória do campo receptivo, é necessária a incidência de luz verde. Nesse caso, a resposta do centro-ON para o vermelho é cancelada pela resposta OFF na periferia à luz verde (Figura 9.32d). Uma abreviatura para esse tipo de célula é Vm^+Vd^- , significando simplesmente que é excitada pelo vermelho no centro do campo receptivo e inibida pelo verde na periferia.

Qual seria a resposta à luz branca sobre todo o campo receptivo? Uma vez que a luz branca contém todos os comprimentos de onda visíveis (incluindo o vermelho e o verde), ambos, o centro e a periferia, seriam igualmente ativados, anulando, assim, um ao outro, e a célula não responderia à luz.

A oposição das cores azul e amarela funciona da mesma forma. Considere uma célula com um centro-ON azul e uma periferia-OFF amarela (Az^+Am^-). A luz azul estimula os cones para o azul que alimentam o centro do campo receptivo, ao passo que a periferia recebe sinais de *ambos* os cones, para o vermelho e para o verde (daí o amarelo), via circuito inibitório. Uma luz azul que atingisse o centro do campo receptivo produziria uma forte resposta excitatória que poderia ser cancelada pela luz amarela na periferia. A luz azul difusa cobrindo tanto o centro quanto a periferia do campo receptivo também representaria um estímulo efetivo para esta célula. Por que a luz azul difusa é um forte estímulo aqui, ao passo que a luz vermelha difusa representa um estímulo muito mais fraco nas células Vm^+Vd^- ? A resposta está nas curvas de absorbância (ver Figura 9.21); na célula Vm^+Vd^- , a luz vermelha é absorvida por fotorreceptores “para o verde”; porém, no neurônio Az^+Am^- , pouca luz azul é absorvida pelos fotorreceptores “para o vermelho” e “para o verde” que constituem a periferia do campo receptivo. A luz branca difusa não seria um estímulo efetivo, pois ela contém comprimentos de onda para vermelho, para o azul e para o verde, e as respostas no centro e na periferia se anulariam.

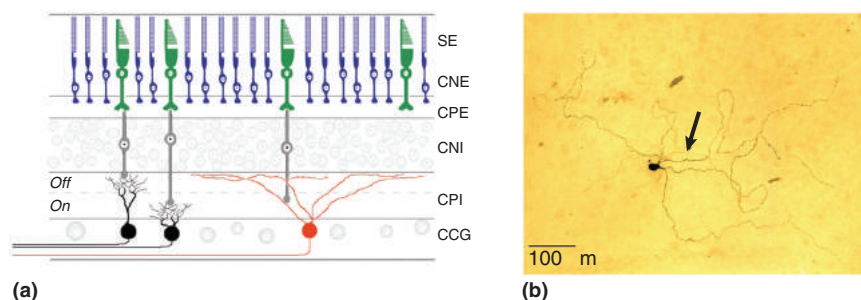
Por fim, observe a ausência de oposição de cores em células ganglionares M. Isso não significa que elas não respondam à luz colorida; o que ocorre é que as suas respostas não são específicas para determinada cor. Assim, por exemplo, a luz vermelha no centro ou na periferia do campo receptivo teria o mesmo efeito que a luz verde. A ausência de oposição de cores em células M é explicada pelo fato de que ambos, o centro e a periferia do campo receptivo, recebem aferências de mais de um tipo de cone. Os campos receptivos de células M são, então, denotados simplesmente como centro-ON/periferia-OFF ou centro-OFF/periferia-ON. A sensibilidade à cor e à luz das células ganglionares M e P sugere que a população de células ganglionares envia ao encéfalo informação acerca de três distintas comparações espaciais: luz *versus* escuro, vermelho *versus* verde e azul *versus* amarelo.

Fotorreceptores em Células Ganglionares

O circuito na retina que descrevemos acima, no qual bastonetes e cones se projetam para células bipolares e, daí, para células ganglionares, implica que bastonetes e cones são responsáveis por toda a fototransdução, e que as células

ganglionares desempenham um papel diferente, retransmitindo a informação visual para o resto do encéfalo. Contudo, ainda nas décadas de 1980 e 1990, as observações feitas não encaixavam com essa visão. Por exemplo, camundongos mutantes que não possuíam bastonetes e cones pareciam sincronizar seu sono e vigília com o nascer e o pôr do sol, embora se comportassem em outros aspectos como se fossem cegos. Um grupo de seres humanos totalmente cegos também pareciam sincronizar o seu comportamento inconscientemente com variações diárias na luz solar.

Esses mistérios foram resolvidos com a descoberta, na década de 1990, de que uma pequena porcentagem de células ganglionares da retina faz, de fato, a transdução da luz. Esses poucos milhares de neurônios, conhecidos como **células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis (CGRif)**, utilizam melanopsina, uma opsina previamente estudada na pele de rã, como um fotopigmento. As CGRif funcionam como células ganglionares normais, que recebem sinais de entrada de cones e bastonetes e enviam seus axônios para fora da retina, via nervo óptico; além disso, elas também são fotorreceptoras. A fotossensibilidade das CGRif, contudo, difere daquela dos bastonetes e cones em alguns aspectos importantes. Ao contrário da hiperpolarização, resultante da incidência da luz sobre os fotorreceptores de bastonetes e cones, as CGRif despolarizam à luz. As CGRif também apresentam campos dendríticos muito grandes; uma vez que os dendritos são fotossensíveis, isso significa que existe um somatório dos sinais de entrada ativados pela luz ao longo de áreas muito maiores na retina, quando comparadas a cones e bastonetes (Figura 9.33). O pequeno número de CGRif e seus grandes campos receptivos não são ideais para um bom padrão de visão, e essas células não são utilizadas com essa finalidade. Como veremos no Capítulo 19, uma função importante das CGRif é fornecer informação a áreas visuais subcorticais que possibilite sincronizar o comportamento às mudanças diárias no nível de luz (ritmos circadianos). Desde a sua descoberta inicial, um espectro de diferentes CGRif foi encontrado, com células que variam em sua morfologia, fisiologia e conexões a outros neurônios da retina. As pesquisas continuam a investigar os múltiplos papéis dessas células incomuns na visão consciente e inconsciente.



▲ FIGURA 9.33

Células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis. (a) Bastonetes (em azul) e cones (em verde) projetam-se para células bipolares e, então, para células ganglionares convencionais (em preto), que enviam axônios para o tálamo. Além de receber aferências de bastonetes e cones, as CGRif (em vermelho) também transduzem luz. Todavia, ao contrário dos cones e bastonetes, esses neurônios fotossensíveis enviam axônios para fora do olho sem a necessidade de neurônios e conexões sinápticas adicionais. Os dendritos das CGRif espalham-se em uma área bem mais ampla que os dendritos de células ganglionares convencionais, tornando esses neurônios sensíveis à luz que incide em uma área bem maior. (b) Uma micrografia de uma CGRif mostra os longos e curvados dendritos e o axônio (seta). Observe quão maior é o campo dendrítico, em comparação àqueles das células ganglionares regulares, na Figura 9.30. (Fonte: Berson, 2003, Fig. 1.)

Processamento em Paralelo

Um conceito importante que emerge de nossa discussão sobre a retina é a ideia de **processamento em paralelo** no sistema visual. O processamento em paralelo significa que diferentes atributos visuais são processados simultaneamente utilizando vias distintas. Por exemplo, nossa visão do mundo não se dá com um, mas com dois olhos que fornecem dois fluxos paralelos de informação. No sistema visual central, esses fluxos são comparados para se obter informações acerca da *profundidade*, isto é, a distância entre um objeto e o observador. Um segundo exemplo de processamento em paralelo são os fluxos independentes de informação sobre os níveis de claro e escuro originários de células ganglionares com centro-ON e centro-OFF em cada retina. Por fim, as células ganglionares de ambas as variedades, ON e OFF, apresentam diferentes tipos de campos receptivos e propriedades de resposta. As células M podem detectar contrastes sutis sobre os seus grandes campos receptivos e, provavelmente, contribuem para a visão de baixa resolução. As células P apresentam campos receptivos pequenos, adequados para a discriminação de detalhes finos. As células P e células não M e não P são especializadas para o processamento separado de informações referentes ao vermelho-verde e ao azul-amarelo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, vimos como a luz emitida por objetos ou refletida a partir deles no espaço pode ter a sua imagem projetada através do olho sobre a retina. A energia luminosa é inicialmente convertida em mudanças nos potenciais de membrana no mosaico de fotorreceptores. É interessante observar que o mecanismo de transdução nos fotorreceptores é muito semelhante àquele das células receptoras olfatórias, ambos envolvendo canais iônicos ativados por nucleotídeos cíclicos. O potencial de membrana do fotorreceptor é convertido em um sinal químico (o neurotransmissor glutamato), o qual é, novamente, convertido em alterações do potencial de membrana de células bipolares e horizontais na pós-sinapse. Esse processo de sinalização elétrico-químico-elétrico se repete inúmeras vezes, até que a presença de luz, ou de sombra, ou de cor seja finalmente convertida em uma mudança na frequência de disparo de potenciais de ação das células ganglionares.

A informação oriunda de 97 milhões de fotorreceptores converge para 1 milhão de células ganglionares. Na retina central, particularmente na fóvea, relativamente poucos fotorreceptores alimentam cada célula ganglionar, ao passo que na retina periférica há milhares de fotorreceptores para cada célula ganglionar. Assim, o mapeamento do espaço visual no conjunto de fibras do nervo óptico não é uniforme. Em vez disso, existe, no “espaço neural”, uma super-representação dos poucos graus do espaço visual central (a fóvea), e, assim, os sinais oriundos daqueles cones em particular são mais importantes. Essa especialização assegura uma alta acuidade para a visão central, mas também requer que o olho se movimente constantemente para trazer as imagens dos objetos de interesse, de modo que fiquem sobre a fóvea.

Como veremos no próximo capítulo, há boas razões para acreditarmos que os diferentes tipos de informação oriundos de diferentes tipos de células ganglionares são, pelo menos nos primeiros estágios, processados de forma independente. Os fluxos paralelos de informação – por exemplo, dos olhos direito e esquerdo – permanecem segregados na primeira estação sináptica, no núcleo geniculado lateral do tálamo. O mesmo pode ser dito a respeito das estações sinápticas para as células M e P no NGL. No córtex visual, parece que vias paralelas podem processar diferentes atributos visuais. Por exemplo, a distinção entre neurônios que, na retina, fornecem ou não informação acerca das cores, é preservada no córtex visual. Em geral, cada uma das mais de duas dúzias de áreas corticais visuais pode se especializar na análise de diferentes tipos de sinais que saem da retina.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

visão (p. 294)

retina (p. 294)

Propriedades da Luz

refração (p. 296)

A Estrutura do Olho

pupila (p. 297)

íris (p. 297)

córnea (p. 297)

esclera (p. 297)

músculo extraocular (p. 297)

conjuntiva (p. 297)

nervo óptico (p. 297)

papila óptica (p. 297)

mácula (p. 298)

fóvea (p. 298)

humor aquoso (p. 299)

cristalino (p. 299)

músculo ciliar (p. 299)

humor vítreo (p. 299)

A Formação da Imagem pelo Olho

dioptria (p. 301)

acomodação (p. 302)

reflexo pupilar à luz (p. 304)

campo visual (p. 304)

acuidade visual (p. 304)

ângulo visual (p. 304)

Anatomia Microscópica da Retina

fotorreceptor (p. 305)

célula bipolar (p. 305)

célula ganglionar (p. 305)

célula horizontal (p. 305)

célula amácrina (p. 305)

camada de células ganglionares (p. 306)

camada nuclear interna (p. 306)

camada nuclear externa (p. 306)

camada plexiforme interna (p. 306)

camada plexiforme externa (p. 306)

camada de segmentos externos dos

fotorreceptores (p. 306)

fotorreceptores bastonetes (p. 307)

fotorreceptores cones (p. 307)

Fototransdução

corrente do escuro (p. 312)

monofosfato de guanosina cíclico

(GMPc) (p. 312)

rodopsina (p. 313)

transducina (p. 314)

fosfodiesterase (PDE) (p. 314)

teoria tricromática de

Young-Helmholtz (p. 316)

adaptação ao escuro (p. 318)

adaptação à claridade (p. 318)

Processamento na Retina e suas Eferências

campo receptivo (p. 320)

célula bipolar OFF (p. 322)

célula bipolar ON (p. 322)

centro-periferia, campo receptivo

organizado como (p. 323)

célula ganglionar do tipo M (p. 325)

célula ganglionar do tipo P (p. 325)

célula ganglionar do tipo não M e não P (p. 325)

célula de oposição de cores (p. 326)

célula ganglionar da retina

intrinsecamente fotossensível

(CGRif) (p. 328)

processamento em paralelo (p. 329)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Qual é a propriedade física da luz que está mais intimamente relacionada com a percepção da cor?
2. Cite oito estruturas no olho pelas quais a luz atravessa antes de atingir os fotorreceptores.
3. Por que uma máscara de mergulho é necessária para uma visão nítida dentro da água?
4. O que é miopia e como ela é corrigida?
5. Dê três razões que expliquem por que a acuidade visual é melhor quando a imagem é projetada sobre a fóvea.
6. Como o potencial de membrana muda em resposta a um ponto de luz sobre o centro do campo receptivo de um fotorreceptor? E de uma célula bipolar ON? E de uma célula ganglionar com centro-OFF? Por quê?
7. O que acontece na retina quando você “se habitua ao escuro”? Por que não podemos ver cores à noite?
8. De que forma os sinais de saída da retina *não* são uma reprodução fiel da imagem visual que incide sobre a retina?
9. Na retinite pigmentosa, os sinais precoces incluem a perda da visão periférica e da visão noturna. Qual é o tipo de célula cuja perda poderia explicar esses sintomas?



LEITURAS ADICIONAIS

Arshavsky VY, Lamb TD, Pugh EN. 2002. G proteins and phototransduction. *Annual Review of Physiology* 64:153-187.

Berson DM. 2003. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences* 26:314-320.

Field GD, Chichilinsky EJ. 2007. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. *Annual Review of Neuroscience* 30:1-30.

Nassi JJ, Callaway EM. 2009. Parallel processing strategies of

the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience* 10:360-372.

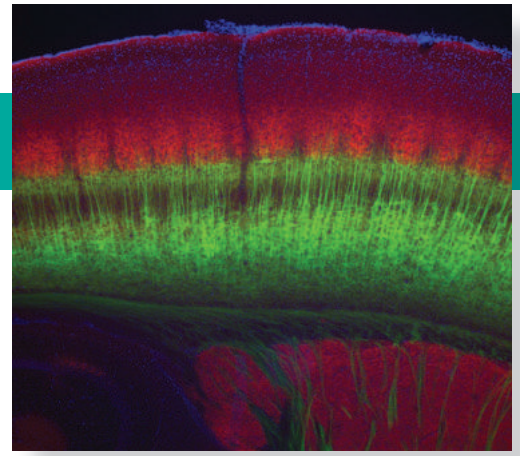
Solomon SG, Lennie P. 2007. The machinery of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 276-286.

Wade NJ. 2007. Image, eye, and retina. *Journal of the Optical Society of America* 24:1229-249.

Wassle H. 2004. Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 747-757.

CAPÍTULO 10

O Sistema Visual Central



INTRODUÇÃO

A PROJEÇÃO RETINOFUGAL

O Nervo Óptico, o Quiasma Óptico e o Tracto Óptico
Hemicampos Visuais Direito e Esquerdo
Alvos do Tracto Óptico

QUADRO 10.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Davi e Golias

Alvos Não Talâmicos do Tracto Óptico

O NÚCLEO GENICULADO LATERAL

A Segregação dos Sinais de Entrada de Acordo com o Olho e com o Tipo de Célula Ganglionar
Campos Receptivos
Sinais de Entrada Não Retinais ao NGL

ANATOMIA DO CÓRTEX ESTRIADO

Retinotopia
Laminação do Córtex Estriado
As Células das Diferentes Camadas
Aferências e Eferências do Córtex Estriado
Inervação de Outras Camadas Corticais a Partir da Camada IVC
Colunas de Dominância Ocular
Eferências do Córtex Estriado
Bolhas de Citocromo Oxidase

FISIOLOGIA DO CÓRTEX ESTRIADO

Campos Receptivos
Binocularidade
Seletividade de Orientação
QUADRO 10.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: A Organização Cortical Revelada por Imageamento Óptico e de Cálcio
Seletividade de Sentido
Campos Receptivos Simples e Complexos
Campos Receptivos das Bolhas
Vias Paralelas e Módulos Corticais
Vias Paralelas
Módulos Corticais

PARA ALÉM DO CÓRTEX ESTRIADO

O Fluxo Dorsal
A Área MT
Áreas Dorsais e Processamento do Movimento
O Fluxo Ventral
A Área V4
A Área IT

QUADRO 10.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Encontrando Faces no Encéfalo, por Nancy Kanwisher

DOS NEURÔNIOS À PERCEPÇÃO

QUADRO 10.4 DE ESPECIAL INTERESSE: A Magia da Visão em 3D

Hierarquia dos Campos Receptivos e Percepção
Processamento em Paralelo e Percepção

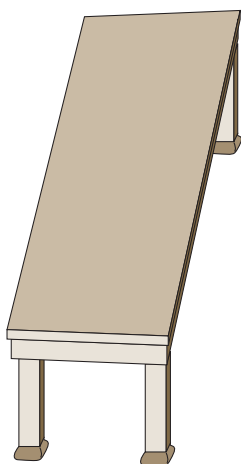
CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

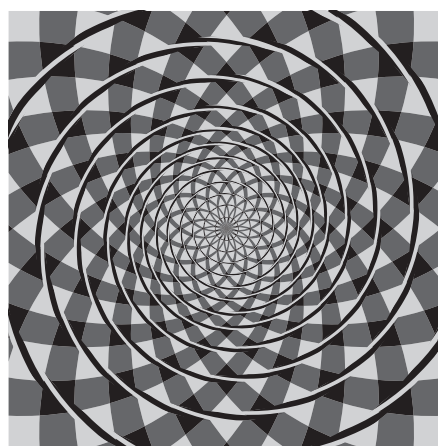
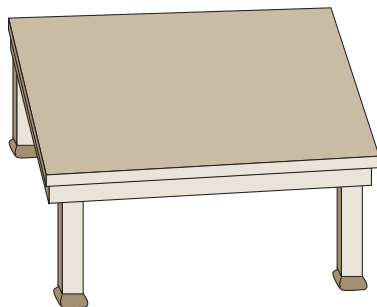
Embora nosso sistema visual nos forneça uma representação unificada do mundo ao nosso redor, essa representação tem múltiplas facetas. Os objetos que vemos têm forma e cor. Eles têm uma posição no espaço e, às vezes, movem-se. Para que vejamos cada uma dessas propriedades, os neurônios em alguma parte do sistema visual devem ser sensíveis a elas. Além disso, uma vez que temos dois olhos, temos, na verdade, duas imagens visuais em nossa cabeça, e, de alguma forma, elas devem mesclar-se.

No Capítulo 9, vimos que o olho atua, em muitos aspectos, como uma câmera fotográfica. No entanto, a começar pela retina, o restante do sistema visual é de longe mais elaborado, imensamente mais interessante e capaz de realizar muito mais do que qualquer câmera. Por exemplo, vimos que a função da retina não é simplesmente passar adiante a informação acerca de padrões de luz e escuro projetados sobre ela. Em vez disso, a retina *extrai* informação acerca de diferenças no brilho e na cor. Há aproximadamente 100 milhões de fotorreceptores na retina, mas apenas 1 milhão de axônios partem do olho, carregando informação para o resto do encéfalo. Aquilo que percebemos acerca do mundo ao nosso redor, portanto, depende de qual informação é extraída pelas células que transmitem os sinais de saída da retina e de como tal informação é analisada e interpretada pelo resto do sistema nervoso central (SNC). Um exemplo disso é a cor. Não existe tal coisa como a “cor” no mundo físico; o que há é simplesmente um espectro de comprimentos de onda de luz visível, que são refletidos por objetos ao nosso redor. Com base na informação extraída pelos diferentes tipos de fotorreceptores*, entretanto, nosso cérebro sintetiza, de alguma forma, um verdadeiro arco-íris de cores e preenche nosso mundo com ele.

*N. de T. Como vimos no Capítulo 9, o atributo “cor” é produzido no córtex visual, reunindo informações providas pelos três tipos de cones e também dos bastonetes.



(a)



(b)

▲ FIGURA 10.1

Ilusões perceptuais. (a) Os dois tampos de mesa são de dimensões idênticas e são projetados sobre áreas da retina com tamanhos semelhantes. Para verificar por você mesmo, compare a extensão vertical da mesa à esquerda com a extensão horizontal da mesa à direita. Devido à interpretação em 3D do encéfalo da imagem que é projetada em 2D, os tamanhos percebidos são bastante distintos. (b) Essa é uma espiral ilusória. Tente traçá-la com seu dedo. (Fonte: parte a, adaptada de R. Shepard, 1990, p. 48; parte b, adaptada de J. Fraser, 1908.)

Neste capítulo, estudaremos como a informação extraída pela retina é analisada pelo sistema visual central. A via que trabalha para a percepção visual consciente inclui o *núcleo geniculado lateral* (NGL) do tálamo e o córtex visual primário, também chamado de *área 17, V1* ou *córtex estriado*. Veremos que a informação que converge por meio dessa via geniculocortical é segregada em canais separados (paralelos) de processamento, por neurônios especializados na análise de diferentes atributos do estímulo. O córtex estriado, então, retransmite essa informação para mais de duas dúzias de áreas corticais extraestriatais nos lobos occipital, temporal e parietal, e muitas delas parecem ser especializadas em diferentes tipos de análises.

Muito daquilo que sabemos acerca do sistema visual central foi primeiro investigado no gato doméstico e, após, no macaco rhesus, *Macaca mulatta*. Esse macaco depende principalmente da visão para sobreviver em seu hábitat, assim como nós, seres humanos. De fato, testes do desempenho do sistema visual desse primata mostram que ele é similar ao dos seres humanos em praticamente todos os aspectos. Assim, embora a maior parte deste capítulo se refira à organização do sistema visual do macaco, a maioria dos neurocientistas concorda que ele serve como um modelo muito próximo da realidade de nosso próprio encéfalo.

A neurociência da visão ainda não consegue explicar todos os aspectos da percepção visual (Figura 10.1). Todavia, progressos significativos foram feitos no que tange a uma questão básica: como os neurônios representam as diferentes facetas do mundo visual? Examinando aqueles estímulos que determinam respostas em diferentes neurônios no córtex visual e a forma como aparecem essas propriedades da resposta, começamos a perceber como o encéfalo representa o mundo visual ao nosso redor.

A PROJEÇÃO RETINOFUGAL

A via neural que sai do olho, a começar pelo nervo óptico, é frequentemente chamada de **projeção retinofugal**. O sufixo *-fugal*, do latim para “fuga”, é comumente utilizado em neuroanatomia para descrever uma via que se dirige para fora de uma estrutura. Assim, uma projeção “centrifugal” parte do centro, uma projeção “corticofugal” parte do córtex e uma projeção “retinofugal” parte da retina.

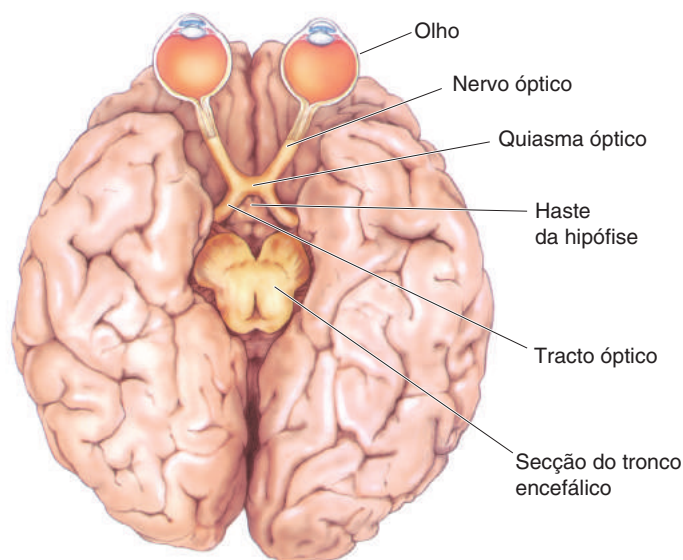
Começaremos nosso passeio através do sistema visual central observando como a projeção retinofugal se dirige a partir de cada olho rumo ao tronco encefálico de cada lado, e como a tarefa de analisar o mundo visual é inicialmente dividida entre (e organizada dentro de) certas estruturas do tronco encefálico. Enfocaremos, então, no principal expediente da projeção retinofugal que medeia a percepção visual consciente.

O Nervo Óptico, o Quiasma Óptico e o Tracto Óptico

Os axônios das células ganglionares que partem da retina passam através de três estruturas antes de estabelecerem suas sinapses no tronco encefálico. Os componentes dessa projeção retinofugal são, na ordem do percurso, o nervo óptico, o quiasma óptico e o tracto óptico (Figura 10.2). Os **nervos ópticos** deixam tanto o olho direito quanto o esquerdo, a partir da papila do nervo óptico, viajam através do tecido gorduroso por trás dos olhos em suas cavidades ósseas, chamadas de órbitas, e passam através de orifícios ou forames na base do crânio. Os nervos ópticos de ambos os olhos se combinam para formar o **quiasma óptico** (assim denominado por sua forma em “X”, a letra qui grega), que se localiza na base do encéfalo, imediatamente à frente de onde se posiciona a glândula hipófise.

► FIGURA 10.2

Projeção retinofugal. Esta vista da base do encéfalo mostra os nervos ópticos, o quiasma óptico e os tractos ópticos.



No quiasma óptico, os axônios que se originam nas porções nasais das retinas cruzam de um lado para o outro. O cruzamento de um feixe de fibras de um lado do cérebro para o outro é chamado de **decussação**. Uma vez que apenas os axônios originados nas retinas nasais cruzam, dizemos que uma decussação parcial da projeção retinofugal ocorre no quiasma óptico. Após a decussação parcial no quiasma óptico, os axônios das projeções retinofugais formam os **tractos ópticos**, que cursam logo abaixo da pia-máter, ao longo das superfícies laterais do diencéfalo.

Hemicampos Visuais Direito e Esquerdo

Para entender a importância da decussação parcial da projeção retinofugal no quiasma óptico, revisaremos o conceito de campo visual, introduzido no Capítulo 9. O campo visual completo é toda a região do espaço (medida em graus de ângulo visual) que pode ser vista com ambos os olhos olhando diretamente para a frente. Fixe seu olhar em um ponto bem à sua frente. Agora, imagine uma linha vertical passando através do ponto de fixação, dividindo o campo visual em duas metades, direita e esquerda. Por definição, os objetos que aparecem à esquerda dessa linha média estão no **hemicampo visual** esquerdo, e os objetos que aparecem à direita da linha média, no hemicampo visual direito (Figura 10.3).

Se você olhar diretamente à frente com ambos os olhos abertos e então fechar alternadamente primeiro um olho e depois o outro, verá que a porção central de ambos os hemicampos visuais é percebida por *ambas* as retinas. Essa região do espaço é, portanto, chamada de **campo visual binocular**. Observe que objetos na região binocular do hemicampo visual esquerdo serão visualizados na retina nasal do olho esquerdo e na retina temporal (lateral) do olho direito. Uma vez que as fibras da porção nasal da retina esquerda cruzam para o lado direito no quiasma óptico, toda a informação acerca do hemicampo visual esquerdo é dirigida para o lado direito do encéfalo. Lembre-se da regra do polegar: as fibras do nervo óptico cruzam no quiasma óptico, de modo que o *hemicampo visual esquerdo* é “visto” pelo *hemisfério direito*, e o *hemicampo visual direito* é “visto” pelo *hemisfério esquerdo*. Você pode se lembrar, do Capítulo 7, que há também uma decussação no tracto piramidal descendente, de modo que um lado do encéfalo controla o movimento do lado oposto do corpo. Por

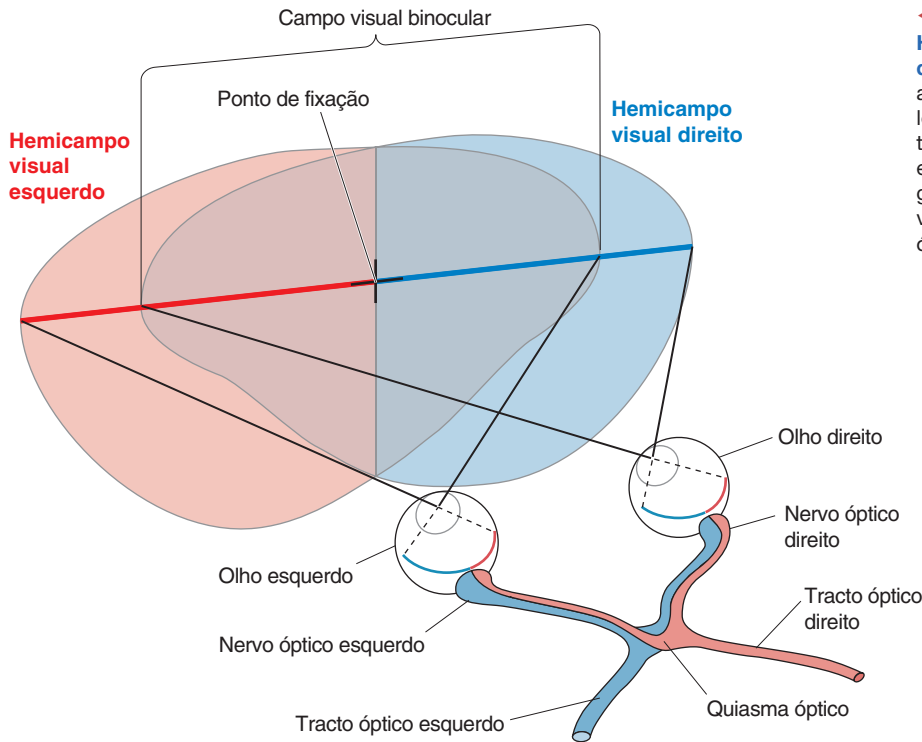


FIGURA 10.3

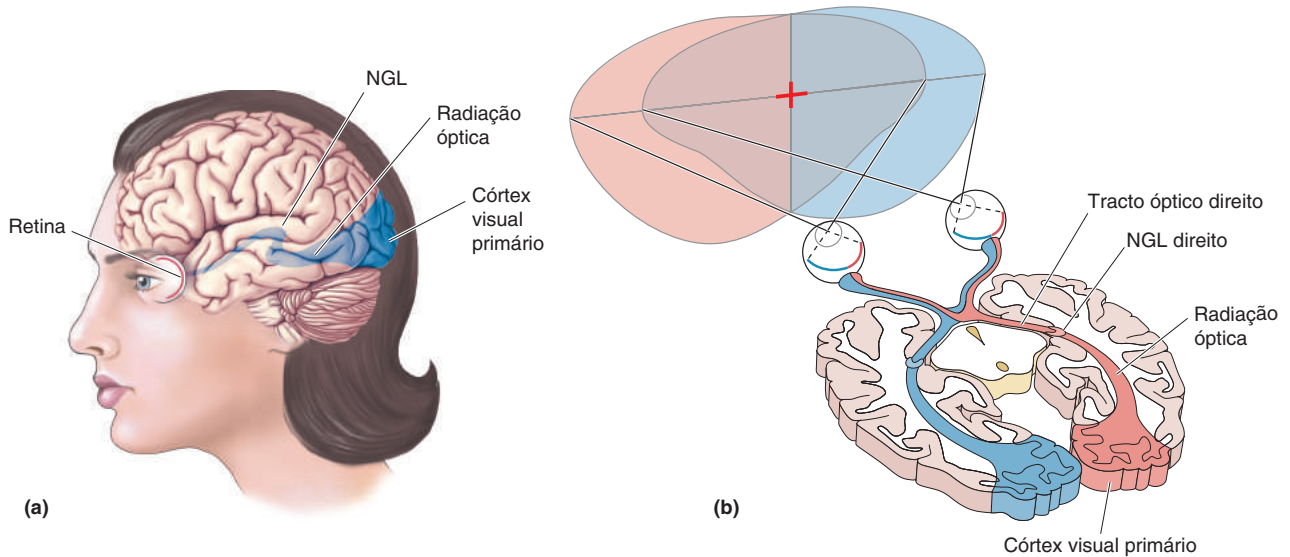
Hemisférios visuais direito e esquerdo. Células ganglionares em ambas as retinas que respondem a estímulos visuais no hemisfério visual direito projetam axônios no tracto óptico esquerdo. De forma similar, as células ganglionares que “veem” o hemisfério visual esquerdo se projetam no tracto óptico direito.

razões que não entendemos, as decussações são comuns nos sistemas motor e sensorial.

Alvos do Tracto Óptico

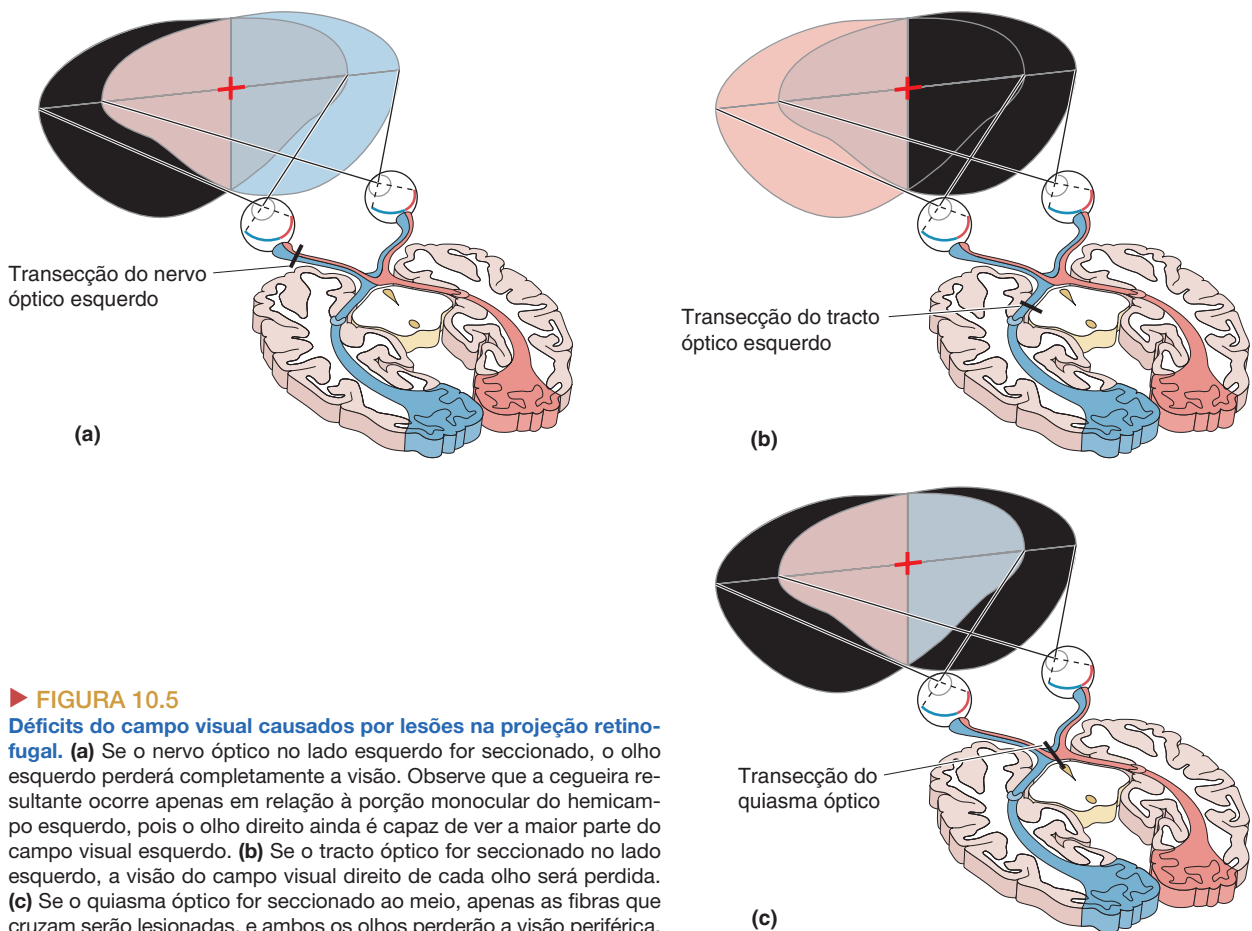
Um pequeno número de axônios do tracto óptico separam-se do conjunto para estabelecer conexões sinápticas com células no hipotálamo, e cerca de 10% do restante continuam após atravessarem o tálamo, indo inervar o mesencéfalo. A maior parte deles, contudo, inerva o **núcleo geniculado lateral (NGL)** do tálamo dorsal. Os neurônios do NGL originam axônios que se projetam para o córtex visual primário. Essa projeção do NGL para o córtex é chamada de **radiação óptica**. Lesões em qualquer parte da projeção retinofugal, do olho ao NGL e ao córtex visual em seres humanos, causam cegueira em parte ou em todo o campo visual. Dessa forma, sabemos que essa via medeia a percepção visual consciente (Figura 10.4).

A partir do que sabemos acerca de como o mundo visual está representado na projeção retinofugal, podemos prever os tipos de déficits perceptuais que resultariam de sua destruição em diferentes níveis, como poderia ser o caso em um traumatismo craniano, um tumor ou uma interrupção no fornecimento de sangue. Como mostrado na Figura 10.5, enquanto uma transecção do *nervo* óptico esquerdo deixaria uma pessoa cega apenas no olho esquerdo, uma transecção do *tracto* óptico esquerdo levaria à cegueira para o campo visual direito, como percebido por quaisquer dos olhos. Uma transecção na linha média do quiasma óptico afetaria apenas as fibras que cruzam a linha média. Uma vez que essas fibras se originam nas porções nasais de ambas as retinas, teríamos uma resultante cegueira apenas para as regiões do campo visual enxergadas pelas retinas nasais, ou seja, a periferia do campo visual em ambos os lados (Quadro 10.1). Visto que deficiências singulares se originam de lesões em diferentes sítios, os neuroftalmologistas e neurologistas podem localizar sítios de lesão averiguando os déficits no campo visual.



▲ FIGURA 10.4

A via visual que medeia a percepção visual consciente. (a) Uma visão lateral do cérebro humano com a via retinogeniculocortical mostrada no interior (em azul). (b) Uma secção horizontal do encéfalo, expondo a mesma via.



► FIGURA 10.5

Déficits do campo visual causados por lesões na projeção retinofugal. (a) Se o nervo óptico no lado esquerdo for seccionado, o olho esquerdo perderá completamente a visão. Observe que a cegueira resultante ocorre apenas em relação à porção monocular do hemisfério esquerdo, pois o olho direito ainda é capaz de ver a maior parte do campo visual esquerdo. (b) Se o tracto óptico for seccionado no lado esquerdo, a visão do campo visual direito de cada olho será perdida. (c) Se o quiasma óptico for seccionado ao meio, apenas as fibras que cruzam serão lesionadas, e ambos os olhos perderão a visão periférica.



QUADRO 10.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Davi e Golias

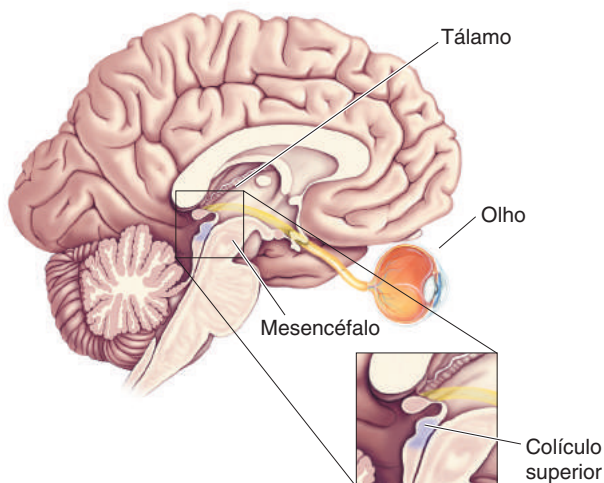
Muitos de vocês estão familiarizados com a famosa história de Davi e Golias, que aparece nas escrituras dos hebreus (Velho Testamento). Os exércitos dos filisteus e dos israelitas haviam se encontrado para a batalha, quando Golias, um filisteu, adiantou-se e desafiou os israelitas a resolver a disputa enviando seu melhor homem para enfrentá-lo em uma luta até a morte. Golias, parece, era um homem de grandes proporções, medindo mais de “seis côvados” de altura. Se você considerar que um côvado é a distância do cotovelo até a ponta do dedo médio, cerca de 50 cm, esse rapaz tinha mais de 3 m de altura! Golias estava armado até os dentes, com uma armadura, uma lança e uma espada. Para enfrentar esse gigante, os israelitas enviaram Davi, um pastor jovem e de pequena estatura, armado apenas com uma funda e 5 pedras. Veja como a ação é descrita na Versão Padrão Revisada da *Bíblia* (Samuel 1, 17:48):

O Filisteu, tendo-se, pois, levantado, pôs-se em marcha e avançou para Davi, e Davi apressou-se e correu ao combate em frente do Filisteu. E meteu sua mão no surrão, e tirou uma pedra, e a arrojou com a funda, dando-lhe volta, e feriu o Filisteu na testa; a pedra cravou-se na sua testa, e ele caiu com o rosto por terra.

Agora, por quê, você poderia perguntar, estamos dando uma lição de teologia em um livro de Neurociências? A resposta é que nossa compreensão da via visual oferece uma explicação (além da intervenção divina) de por que Golias estava em desvantagem nessa batalha. O tamanho corporal é regulado pela secreção do hormônio do crescimento pelo lobo anterior da glândula hipófise. Em alguns casos, o lobo anterior torna-se hipertrofiado (incha) e produz quantidades excessivas do hormônio, resultando em crescimento corporal de proporções incomumente grandes. Esses indivíduos são chamados de gigantes hipofisários e podem ter bem mais de 2,4 m de altura.

A hipertrofia da hipófise também prejudica a visão normal. Lembre-se que as fibras do nervo óptico que partem das retinas nasais cruzam no quiasma óptico, que se localiza logo ao lado do pedúnculo da hipófise. Qualquer aumento da hipófise comprime essas fibras que estão cruzando no quiasma óptico, resultando em perda da visão periférica, chamada de *hemianopsia bitemporal*, ou *visão em túnel*. (Veja se você consegue descobrir por que isso ocorre a partir do que você sabe sobre as vias visuais.) Podemos especular que Davi foi capaz de chegar próximo a Golias e o atingir porque o gigante hipofisário não conseguia o ver no ponto onde se encontrava.

Alvos Não Talâmicos do Tracto Óptico. Como dissemos, algumas células ganglionares da retina enviam axônios para inervar outras estruturas que não o NGL. Projeções diretas a uma parte do hipotálamo têm um papel importante na sincronia de uma variedade de ritmos biológicos – incluindo sono e vigília – com o ciclo diário de claro-escuro (ver Capítulo 19). Projeções diretas à parte do mesencéfalo chamada de *pretecto* controlam o tamanho da pupila e certos tipos de movimentos oculares. Cerca de 10% das células ganglionares na retina projetam-se para uma parte do tecto do mesencéfalo, chamada de **colículo superior** (colículo vem do latim para “pequena colina”) (Figura 10.6).



◀ FIGURA 10.6

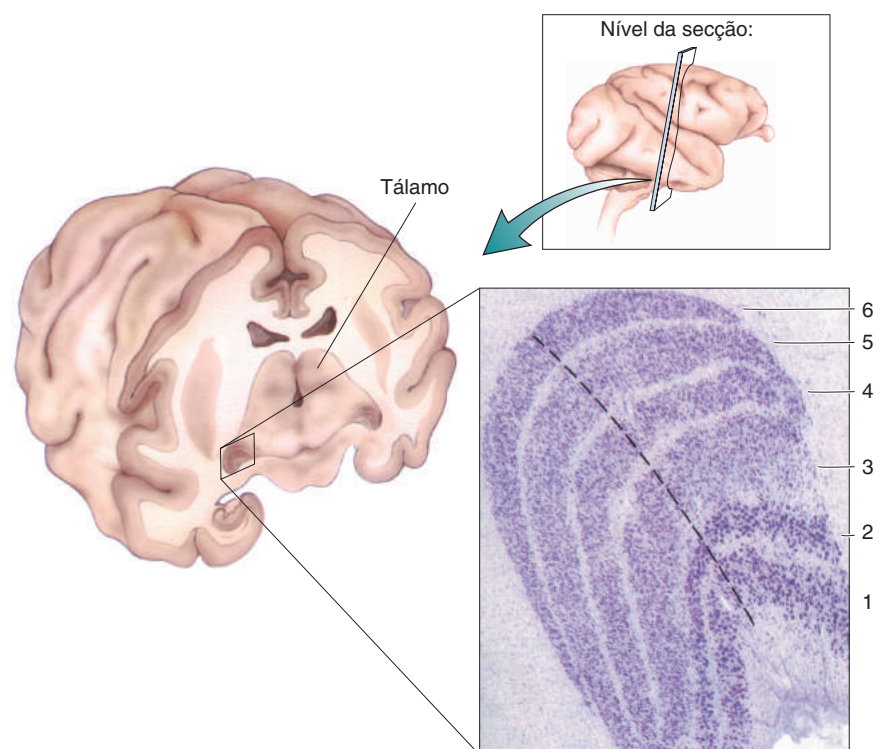
O colículo superior. Localizado no tecto do mesencéfalo, o colículo superior está envolvido na geração dos movimentos sacádicos dos olhos, os súbitos movimentos das posições dos olhos usados para esquadrihar uma página durante a leitura.

Esses 10% podem não parecer grande coisa como projeção, mas tenha em mente que, em primatas, isso significa cerca de 100 mil neurônios, o que equivale ao número *total* de células ganglionares da retina de um gato. De fato, o tecto do mesencéfalo é o principal alvo da projeção retinofugal em todos os vertebrados não mamíferos (peixes, anfíbios, aves e répteis). Nesses grupos de vertebrados, o colículo superior é chamado de **tecto óptico**. Essa é a razão pela qual a projeção da retina ao colículo superior é frequentemente chamada de **projeção retinotectal**, mesmo em mamíferos.

No colículo superior, um determinado conjunto de neurônios ativados por um ponto de luz comanda, via conexões indiretas com neurônios motores do tronco encefálico, movimentos do olho e da cabeça para trazer a imagem desse ponto no espaço para a fóvea. Esse ramo da projeção retinofugal está, dessa forma, envolvido na orientação dos olhos em resposta a novos estímulos na periferia visual. Vimos, no Capítulo 9, que apenas a fóvea tem uma concentração de cones suficientemente densa para uma visão de alta acuidade. Assim, os movimentos oculares são críticos para que imagens de objetos em nosso ambiente, que possam ser ameaçadores ou interessantes, sejam movidas para recair sobre a fóvea. Retornaremos ao colículo superior quando discutirmos os sistemas motores no Capítulo 14.

O NÚCLEO GENICULADO LATERAL

Os núcleos geniculados laterais direito e esquerdo, localizados no tálamo dorsal, são os principais alvos dos dois tractos ópticos. Vistos em uma secção transversal, cada NGL parece estar arranjado em seis camadas distintas de células (Figura 10.7). Por convenção, as camadas são numeradas de 1 a 6, começando pela camada 1, mais ventral. Em três dimensões, as camadas do NGL estão arranjadas como uma pilha de seis panquecas, uma sobre a outra. As panquecas



► **FIGURA 10.7**
O NGL do macaco. O tecido foi corado para mostrar os corpos celulares, que aparecem como pontos de cor púrpura. Observe, em especial, as seis camadas e o tamanho maior das células nas duas camadas ventrais (camadas 1 e 2). (Fonte: adaptada de Hubel, 1988, p. 65.)

não estão, contudo, deitadas de forma estendida; elas estão curvadas ao redor do tracto óptico, como a articulação de um joelho. Essa forma explica o nome geniculado, do latim *geniculatus*, significando “como um pequeno joelho”.

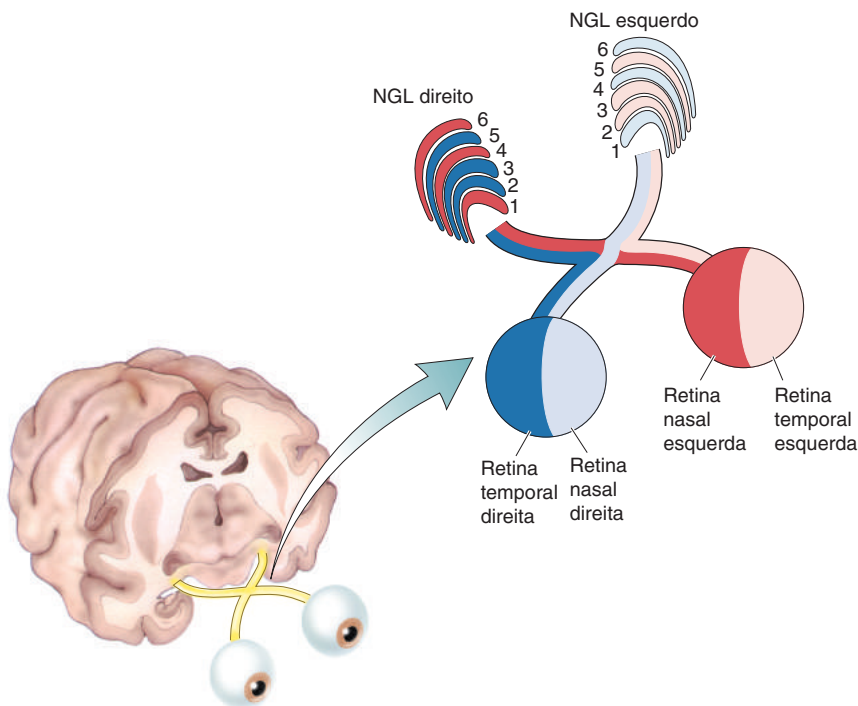
O NGL é a porta de entrada para o córtex visual e, assim, para a percepção visual consciente. Estudaremos, aqui, a estrutura e a função desse núcleo talâmico.

A Segregação dos Sinais de Entrada de Acordo com o Olho e com o Tipo de Célula Ganglionar

Os neurônios do NGL recebem impulsos sinápticos de células ganglionares da retina, e a maior parte dos neurônios do geniculado projeta um axônio para o córtex visual primário via radiação óptica. A segregação dos neurônios do NGL em camadas sugere que diferentes tipos de informação proveniente da retina estão sendo mantidos em separado nesta estação sináptica, e, de fato, é isso que ocorre: os axônios que chegam, originários de células ganglionares do tipo M, do tipo P e do tipo não M-e-não P das duas retinas, estabelecem sinapses em células de diferentes camadas do NGL.

Lembre-se, de nossa regra do polegar, que o NGL *direito* recebe informação acerca do campo visual *esquerdo*. O campo visual esquerdo é visto tanto pela retina nasal esquerda quanto pela retina temporal direita. No NGL, sinais oriundos dos dois olhos são mantidos separados. No NGL direito, os axônios do olho direito (ipsilateral) fazem sinapses em células do NGL nas camadas 2, 3 e 5. Os axônios do olho esquerdo (contralateral) fazem sinapses em células nas camadas 1, 4 e 6 (Figura 10.8).

Um exame mais detalhado do NGL na Figura 10.7 revela que as duas camadas ventrais, 1 e 2, contêm neurônios maiores, e as quatro camadas mais dorsais, 3 a 6, contêm células menores. As camadas ventrais são, então, chamadas de **camadas magnocelulares do NGL**, e as camadas dorsais são chamadas de **camadas parvocelulares do NGL**. Lembre-se, do Capítulo 9, que as células ganglionares da retina também podem ser classificadas em grupos magnocelulares



◀ FIGURA 10.8

Sinais oriundos da retina para as camadas do NGL. Os axônios da retina projetam-se, de modo que o NGL é excitado pela luz que atinge cada olho a partir do campo visual contralateral.

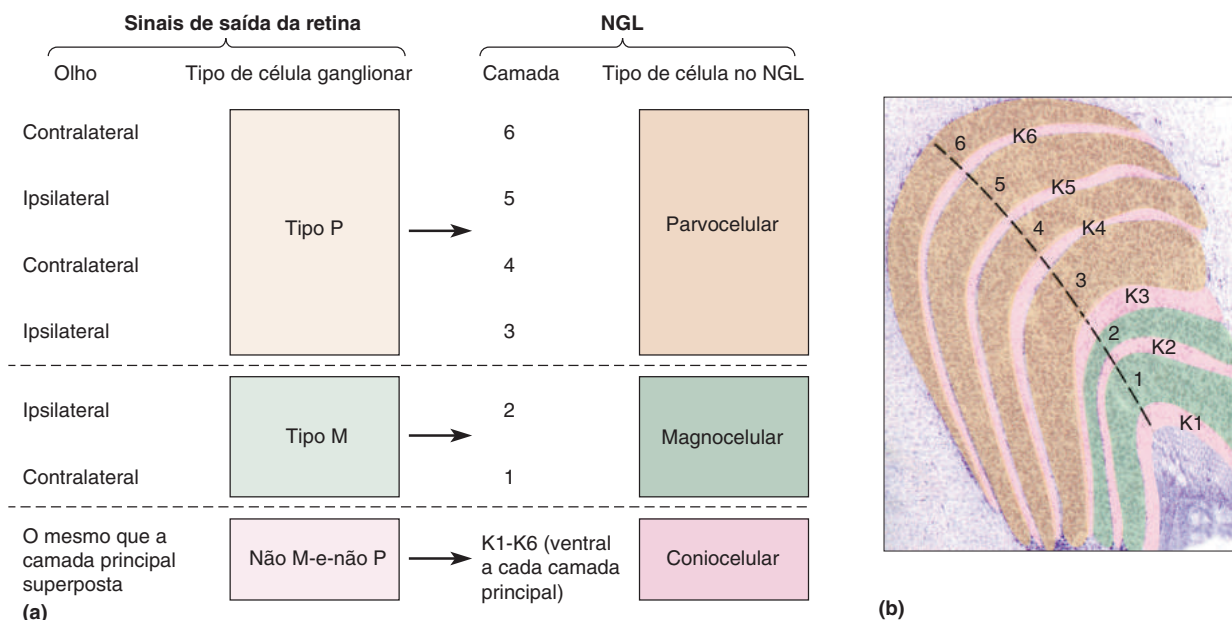
e parvocelulares. As células ganglionares do tipo P na retina projetam-se exclusivamente para o NGL parvocelular, ao passo que as células ganglionares do tipo M na retina se projetam inteiramente para o NGL magnocelular.

Além dos neurônios nas seis camadas principais do NGL, foi posteriormente descoberto que há numerosos neurônios minúsculos situados ventralmente a cada camada. As células nessas **camadas coniocelulares do NGL** (*konio*, do grego para “poeira”), algumas vezes chamadas de camadas K1 a K6, recebem aferências de células ganglionares da retina do tipo não M-e-não P e também se projetam para o córtex visual. Na maior parte das vezes, cada camada coniocelular recebe aferências do mesmo olho que a camada M ou P sobrejacente. Por exemplo, a camada K1 recebe aferência do olho contralateral, assim como os neurônios da camada 1. No Capítulo 9, vimos que, na retina, as células ganglionares dos tipos M, P e não M-e-não P respondem diferentemente a luz e a cores. No NGL, a informação diferente derivada das três categorias de células ganglionares da retina dos dois olhos permanece separada.

A organização anatômica do NGL apoia a ideia de que a retina forneça fluxos de informação que são processados em paralelo. Essa organização está resumida na Figura 10.9.

Campos Receptivos

Na Figura 9.25, vimos como o campo receptivo de uma célula ganglionar da retina pode ser mapeado registrando-se sinais elétricos no neurônio enquanto pontos de luz são acionados sobre a retina. De modo semelhante, inserindo-se um microeletrodo no NGL, é possível estudar descargas de potenciais de ação de um neurônio do geniculado em resposta a estímulos visuais e mapear seu campo receptivo. A surpreendente conclusão a partir desses estudos é que os campos receptivos visuais dos neurônios do NGL são quase idênticos àqueles das células ganglionares que os alimentam. Assim, por exemplo, os neurônios do NGL magnocelular têm campos receptivos organizados como centro-periferia relativamente



▲ FIGURA 10.9

A organização do NGL. (a) Os sinais das células ganglionares chegam a diferentes camadas do NGL. (b) Uma fina camada coniocelular (mostrada em cor-de-rosa) é observada ventralmente a cada uma das seis camadas principais.

grandes, respondem a estímulos do centro de seus campos receptivos com uma rajada transitória de potenciais de ação e são insensíveis a diferenças de comprimento de onda. No fim das contas, eles comportam-se como as células ganglionares do tipo M. Do mesmo modo, as células parvocelulares do NGL, assim como as células ganglionares do tipo P, têm campos receptivos centro-periferia relativamente pequenos e respondem à estimulação do centro de seus campos receptivos com um aumento sustentado na frequência de potenciais de ação; muitas delas exibem oponência de cores. Os campos receptivos de células nas camadas coniocelulares organizam-se como centro-periferia e exibem ou oposição claro/escuro, ou oposição de cores. Dentro de todas as camadas do NGL, os neurônios são ativados por apenas um dos olhos (i.e., são monoculares), e as células com centro-ON e com centro-OFF* apresentam-se interpostas.

Sinais de Entrada Não Retinais ao NGL

O que torna tão surpreendente a similaridade dos campos visuais do NGL e das células ganglionares é que a retina não é a principal fonte das entradas sinápticas para o NGL. Além de receber aferências da retina, o NGL recebe sinais de entrada de outras partes do tálamo e do tronco encefálico. A principal entrada, constituindo cerca de 80% das sinapses excitatórias, provém do córtex visual primário. Desse modo, seria razoável esperar que essa via de retroalimentação corticofugal alterasse significativamente as qualidades das respostas visuais registradas no NGL. Até agora, entretanto, não foi identificado nenhum papel claro para essa entrada maciça de impulsos. Uma hipótese é que a modulação “descendente” originária do córtex visual para o NGL acione sinais de saída subsequentes “ascendentes”, do NGL de volta para o córtex. Por exemplo, se quisermos prestar atenção seletivamente a uma parte de nosso campo visual, seríamos capazes de suprimir sinais oriundos de fora da área à qual a atenção está voltada. Teremos mais a dizer acerca dessa discussão relacionada à atenção no Capítulo 21.

O NGL também recebe entradas sinápticas de neurônios do tronco encefálico, cuja atividade está relacionada com o alerta e com a atenção (ver Capítulos 15 e 19). Você já “viu” um *flash* de luz quando você está assustado em um quarto escuro? Esse *flash* percebido pode ser o resultado da ativação direta de neurônios do NGL através dessa via. Normalmente, no entanto, essa aferência não evoca potenciais de ação diretamente nos neurônios do NGL. Pode, porém, modular poderosamente a magnitude das respostas do NGL a estímulos visuais. (Lembre-se da modulação, nos Capítulos 5 e 6.) Assim, o NGL é mais do que um simples relé da retina ao córtex; é o primeiro sítio na via visual ascendente onde aquilo que vemos é influenciado pela forma como nos sentimos.

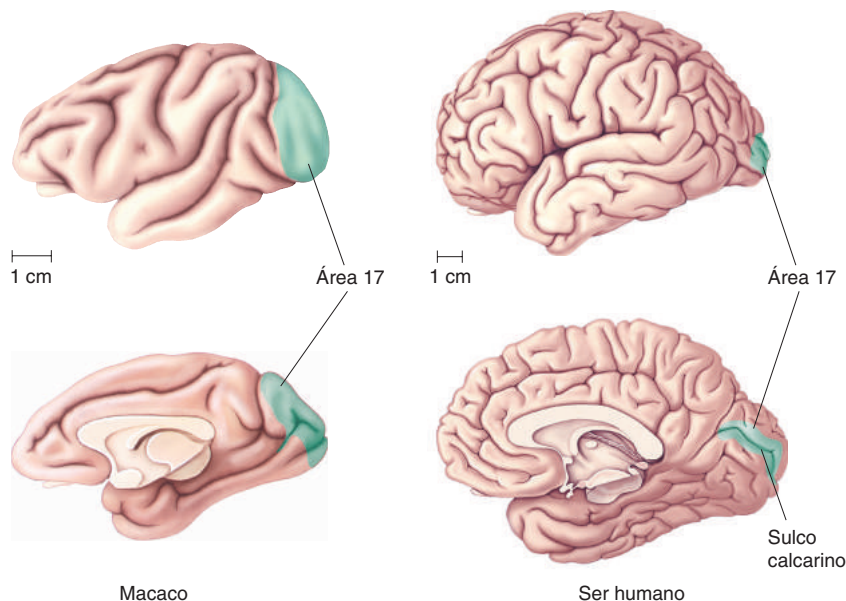
ANATOMIA DO CÓRTEX ESTRIADO

O NGL tem um único alvo sináptico principal: o córtex visual primário. Lembre-se, do Capítulo 7, que o córtex pode ser dividido em várias áreas distintas, com base em suas conexões e citoarquitetura. O **córtex visual primário** é a **área 17** de Brodmann e está localizado no lobo occipital do encéfalo dos primatas. A maior parte da área 17 localiza-se na superfície medial do hemisfério ao redor do sulco calcarino (Figura 10.10). Outros termos igualmente utilizados para designar o córtex visual primário são **V1** e **córtex estriado**. (O termo *estriado* refere-se ao fato de que a área V1 tem incomum densidade de faixas de axônios mielinizados que correm paralelos à superfície e que parecem brancos em secções não coradas do encéfalo.)

*N. de T. Referindo-se à organização do campo receptivo como centro-periferia, são chamadas “com centro-ON” as células que respondem quando *aumenta* a luz que incide sobre elas (*on*, para “ligada”), e “com centro-OFF” aquelas que fazem o contrário, isto é, respondem quando a luz *diminui* (*off*, para “desligada”)

► FIGURA 10.10

O **córtex visual primário**. As visões da parte superior da figura são laterais; as visões da parte inferior são mediais.



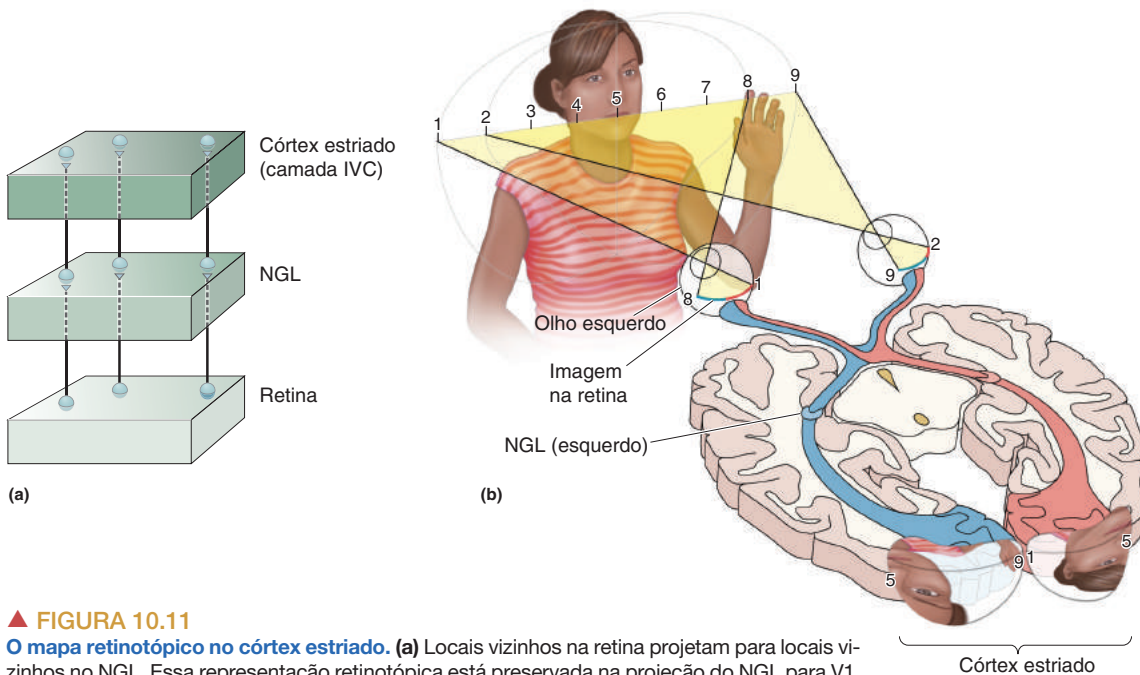
Vimos que axônios de diferentes tipos de células ganglionares da retina fazem sinapses em neurônios anatomicamente segregados no NGL. Nas seções a seguir, veremos a anatomia do córtex estriado e traçaremos as conexões que diferentes células do NGL estabelecem com neurônios corticais. Posteriormente, estudaremos como essa informação é analisada por neurônios corticais. Como no caso do NGL, encontraremos, também no córtex estriado, uma estreita correlação entre estrutura e função.

Retinotopia

A projeção que se inicia na retina e se estende ao NGL e à V1 ilustra uma característica organizacional geral do sistema visual central, chamada de retinotopia. A **retinotopia** é uma organização na qual células vizinhas na retina fornecem informação a locais também vizinhos em suas estruturas-alvo – nesse caso, o NGL e o córtex estriado. Desse modo, a superfície bidimensional da retina é *mapeada* sobre as superfícies bidimensionais das estruturas subsequentes (Figura 10.11a).

Há três pontos importantes para lembrarmos acerca da retinotopia. Primeiro, o mapeamento do campo visual em uma estrutura organizada de forma retinotópica é frequentemente distorcido, uma vez que o espaço visual não é amostrado uniformemente pelas células na retina. Lembre-se, do Capítulo 9, que há uma quantidade muito maior de células ganglionares com campos receptivos na (ou próximas à) fóvea do que na periferia. De modo correspondente, a representação do campo visual no córtex estriado é distorcida: há uma super-representação da região central do campo visual abrangendo poucos graus, ou seja, esta região está *magnificada*, no mapa retinotópico (Figura 10.11b). Em outras palavras, há muito mais neurônios no córtex estriado recebendo aferências da retina central do que neurônios recebendo sinais da retina periférica.

O segundo ponto a ser lembrado é que um ponto delimitado de luz pode ativar muitas células na retina e, frequentemente, muito mais células na estrutura-alvo, devido à sobreposição dos campos receptivos. A imagem de um ponto de luz na retina ativa, de fato, uma grande população de neurônios corticais; cada neurônio que contém aquele ponto em seu campo receptivo será potencialmente ativado. Assim, quando a retina for estimulada por um ponto de luz, a atividade no córtex estriado apresentará uma ampla distribuição, com um pico na localização retinotópica correspondente.



▲ FIGURA 10.11

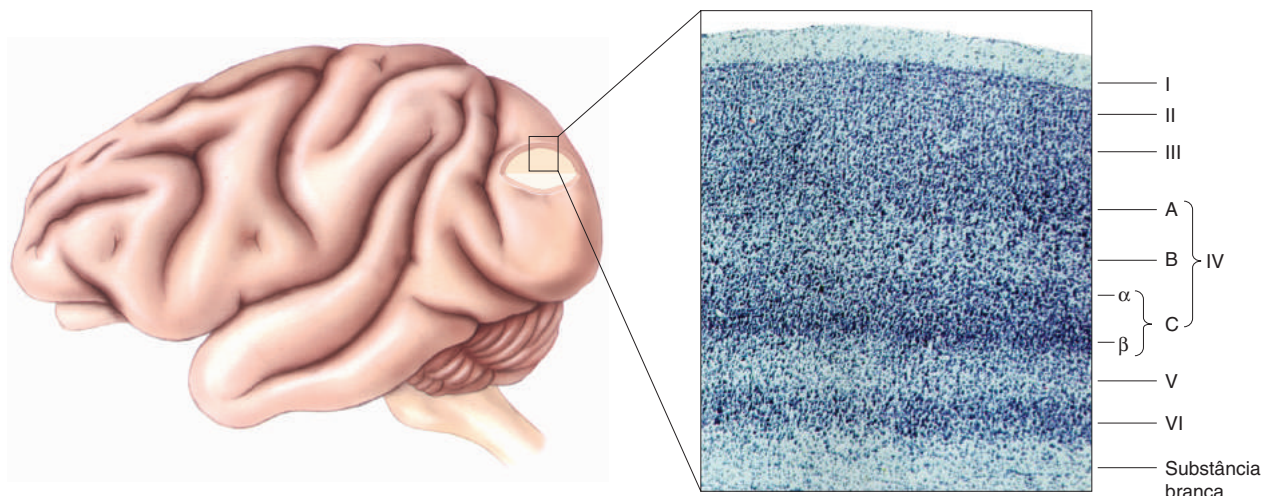
O mapa retinotópico no córtex estriado. (a) Locais vizinhos na retina projetam para locais vizinhos no NGL. Essa representação retinotópica está preservada na projeção do NGL para V1. (b) A porção inferior de V1 representa a metade superior do espaço visual, e a porção superior de V1 representa a metade inferior do espaço visual. Observe, também, que o mapa é distorcido, com maior quantidade de tecido dedicada à análise do campo visual central. Mapas semelhantes são encontrados no colículo superior, no NGL e em outras áreas corticais visuais.

Finalmente, não seja enganado pela palavra “mapa”. Não há figuras no córtex visual primário que possam ser olhadas por uma pessoa minúscula em nosso encéfalo. Se, por um lado, é verdade que o arranjo de conexões estabelece um mapeamento entre a retina e V1, nossa percepção baseia-se na interpretação que o encéfalo faz de padrões distribuídos de atividade, e não literalmente a partir de fotografias do mundo. (Discutiremos a percepção visual posteriormente neste capítulo.)

Laminação do Córtex Estriado

O neocórtex, em geral, e o córtex estriado, em particular, apresentam corpos celulares neuronais arranjados em cerca de meia-dúzia de camadas. Essas camadas podem ser claramente observadas em uma coloração de Nissl do córtex, a qual, conforme descrito no Capítulo 2, deixa um depósito do corante (normalmente azul ou violeta) no soma de cada neurônio. A começar pela substância branca (contendo fibras aferentes e eferentes do córtex), as camadas celulares são designadas usando-se numerais romanos VI, V, IV, III e II. A camada I, logo abaixo da pia-máter, é largamente desprovida de neurônios e consiste quase que inteiramente em axônios e dendritos de células de outras camadas (Figura 10.12). A espessura total do córtex estriado, desde a substância branca até a pia, é de cerca de 2 mm, a altura da letra “m” minúscula.

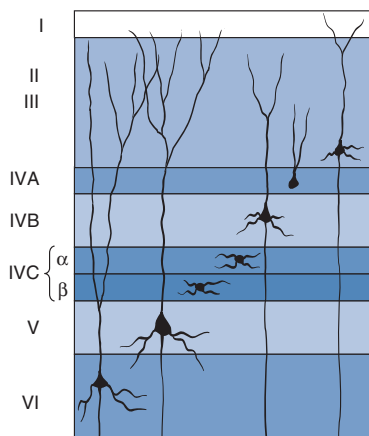
Como mostrado na Figura 10.12, a laminação do córtex estriado em um esquema de apenas seis camadas é, de certo modo, forçada. Há, na verdade, pelo menos nove camadas distintas de neurônios. Para manter, no entanto, a convenção de Brodmann de que o neocórtex tem seis camadas, os neuroanatomistas combinaram três subcamadas na camada IV, as quais foram chamadas de IVA, IVB e IVC. A camada IVC é, por sua vez, subdividida em duas subcamadas, chamadas de IVC α e IVC β . A separação anatômica dos neurônios em camadas sugere que há uma divisão de tarefas no córtex que é similar ao que



▲ FIGURA 10.12

A citoarquitetura do córtex estriado. O tecido foi submetido à coloração de Nissl para mostrar os corpos celulares, que aparecem como pontos de cor púrpura. (Fonte: adaptada de Hubel, 1988, p. 97.)

vimos no NGL. Podemos aprender muito sobre a forma como o córtex manipula a informação visual ao examinarmos a estrutura e as conexões de suas diferentes camadas.



▲ FIGURA 10.13

A morfologia dendrítica de algumas células no córtex estriado. As células piramidais são encontradas nas camadas III, IVB, V e VI, e as células estreladas espinhosas são encontradas na camada IVC.

As Células das Diferentes Camadas. Muitas formas de neurônios foram identificadas no córtex estriado, mas enfocaremos aqui os dois principais tipos, definidos pela aparência de suas árvores dendríticas (Figura 10.13). As *células estreladas espinhosas* são pequenos neurônios com dendritos cobertos de espinhos que se irradiam a partir do corpo celular (lembre-se dos espinhos dendríticos, do Capítulo 2). Elas são observadas principalmente nas duas subcamadas da camada IVC. Fora da camada IVC, há muitas *células piramidais*. Esses neurônios também são cobertos por espinhos e são caracterizados por um único dendrito apical espesso, que se ramifica à medida que ascende rumo à pia, e por múltiplos dendritos basais, que se estendem horizontalmente. Na Figura 10.13, o axônio é o neurito isolado descendo do soma de cada célula piramidal.

Observe que uma célula piramidal em uma camada pode ter dendritos que se estendem para dentro de outras camadas. Em geral, *apenas células piramidais enviam axônios para fora do córtex estriado* para formar conexões com outras partes do encéfalo. Os axônios de células estreladas, que são indistinguíveis dos dendritos na Figura 10.13, geralmente estabelecem conexões locais apenas dentro do córtex. Uma exceção a esta regra são os neurônios estrelados espinhosos na camada IVB, que projetam para a área V5, que discutiremos brevemente.

Além dos neurônios espinhosos, os neurônios inibitórios, desprovidos de espinhos, estão também espalhados em todas as camadas corticais. Esses neurônios formam apenas conexões locais.

Aferências e Eferências do Córtex Estriado

A distinta laminação do córtex estriado é remanescente das camadas que vimos no NGL. Nesse núcleo, cada camada recebe aferentes da retina e envia eferentes ao córtex visual. No córtex visual, a situação é diferente; apenas um subconjunto de camadas recebe sinais do NGL ou envia eferências para outra área cortical ou subcortical.

Os axônios oriundos do NGL terminam em diversas camadas corticais, mas principalmente na camada IVC. Vimos que os sinais de saída do NGL estão

divididos em fluxos de informação, por exemplo, oriundos das camadas magnocelulares e parvocelulares que servem os olhos direito e esquerdo. Esses fluxos permanecem anatomicamente segregados na camada IVC.

Os neurônios do NGL magnocelular projetam-se para a camada IVC α , e os neurônios do NGL parvocelular projetam-se para a camada IVC β . Imagine que as duas subcolunas da camada IVC sejam algo como panquecas, colocadas uma (α) sobre a outra (β). Uma vez que os sinais de entrada oriundos do NGL para o córtex são arranjados topograficamente, observamos que a camada IVC contém dois mapas retinotópicos parcialmente superponíveis, um vindo do NGL magnocelular (IVC α), e o outro, do parvocelular (IVC β). Os axônios de neurônios coniocelulares do NGL seguem uma via diferente, fazendo sinapses principalmente nas camadas I e III.

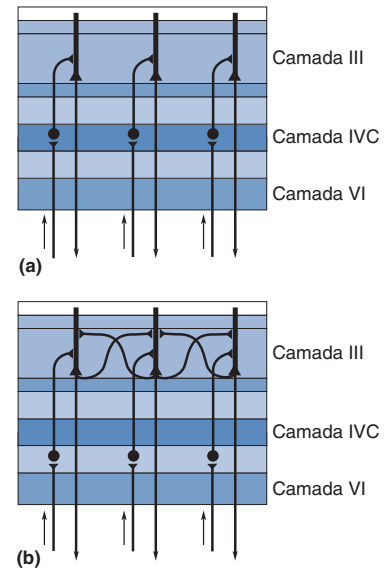
Inervação de Outras Camadas Corticais a Partir da Camada IVC.

A maior parte das conexões intracorticais ocorre ao longo de linhas radiais que cruzam as camadas perpendicularmente à superfície cortical, indo da substância branca à camada I. Esse padrão de *conexões radiais* mantém a organização retinotópica estabelecida na camada IV. Dessa forma, uma célula na camada VI, por exemplo, recebe informação da mesma parte da retina que uma célula acima dela na camada IV (Figura 10.14a). No entanto, os axônios de algumas células piramidais da camada III apresentam ramificações colaterais que estabelecem *conexões horizontais* dentro da camada III (Figura 10.14b). Conexões radiais e horizontais têm diferentes papéis na análise do mundo visual, como veremos posteriormente neste capítulo.

Deixando a camada IV, continua a haver considerável segregação anatômica dos fluxos de processamento magnocelulares e parvocelulares. A camada IVC α , que recebe informação do NGL magnocelular, projeta-se principalmente para células na camada IVB. A camada IVC β , que recebe informação do NGL parvocelular, projeta-se principalmente para a camada III. Nas camadas III e IVB, um axônio pode fazer sinapses com dendritos de células piramidais de todas as camadas.

Colunas de Dominância Ocular. Como são organizadas as aferências originárias dos olhos direito e esquerdo para o NGL quando esses sinais alcançam o córtex estriado? Elas se intermesclam ao acaso ou são mantidas segregadas? A resposta foi fornecida por um experimento pioneiro, realizado no início dos anos 1970, na Escola de Medicina de Harvard, pelos neurocientistas David Hubel e Torsten Wiesel. Eles injetaram um aminoácido radioativo em um dos olhos de um macaco (Figura 10.15). Esse aminoácido foi incorporado em proteínas de células ganglionares, e as proteínas foram transportadas pelos axônios das células ganglionares até o NGL (lembre-se do transporte anterógrado, do Capítulo 2). As proteínas radioativas deixaram os terminais axonais das células ganglionares e foram captadas por neurônios próximos do NGL. Todavia, não foram todas as células do NGL que captaram o material radioativo; apenas as células que estavam em posição pós-sináptica com relação aos sinais oriundos do olho injetado incorporaram as proteínas marcadas. Essas células, então, transportaram as proteínas radioativas para os terminais de seus axônios na camada IVC do córtex estriado. A localização dos terminais axonais radioativos foi visualizada pela colocação de um filme fotográfico sobre seções muito finas do córtex estriado, sendo o filme depois revelado como uma fotografia, um processo chamado de *autorradiografia* (introduzido no Capítulo 6). A coleção de grãos de prata escurecidos no filme marca a localização dos sinais de entrada radioativos oriundos do NGL.

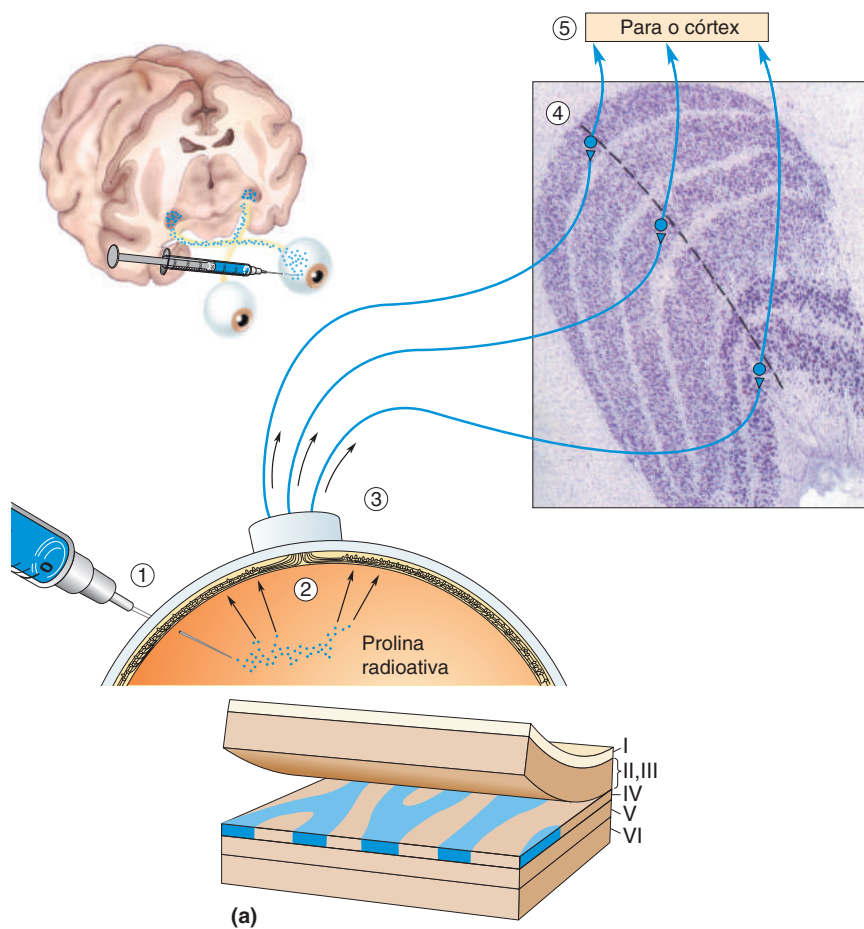
Em seções cortadas perpendicularmente à superfície cortical, Hubel e Wiesel observaram que a distribuição dos terminais axonais retransmitindo informação do olho injetado não era contínua na camada IVC, mas separada em uma série de segmentos igualmente espaçados, cada um deles com cerca de 0,5 mm de largura



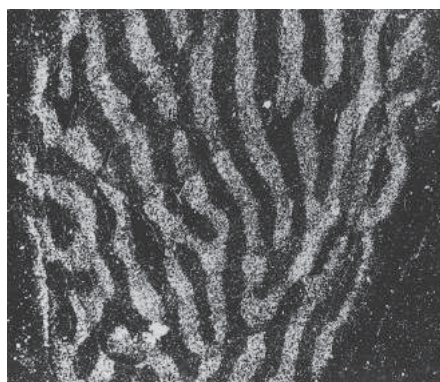
▲ FIGURA 10.14
Padrões de conexões intracorticais.
(a) Conexões radiais. (b) Conexões horizontais.

► FIGURA 10.15

Autorradiografia transneuronal. A prolina radioativa é ① injetada em um olho, onde é ② captada por células ganglionares da retina e incorporada em proteínas que são ③ transportadas pelos axônios até o NGL. Alguma radioatividade é extravasada dos terminais da retina e ④ captada por neurônios do NGL, sendo, então, ⑤ transportada até o córtex estriado. A localização da radioatividade pode ser determinada utilizando-se autorradiografia.



(a)



(b)

▲ FIGURA 10.16

Colunas de dominância ocular na camada IV do córtex estriado. (a) Organização das colunas de dominância ocular na camada IV do córtex estriado do macaco. A distribuição dos axônios do NGL que atendem a um olho está sombreada em azul. Em uma seção transversal (olhando lateralmente para a camada IV), essas zonas com especificidade quanto ao olho aparecem como retalhos na camada IV, cada um com cerca de 0,5 mm de largura. Quando as camadas superficiais são “descascadas”, permitindo uma visão das colunas de dominância ocular na camada IV a partir de cima, essas zonas se assemelham a listras de uma zebra. (b) Uma autorradiografia de uma seção histológica da camada IV, vista de cima. Duas semanas antes do experimento, um olho desse macaco foi injetado com prolina radioativa. Na autorradiografia, os terminais radioativos do NGL aparecem claros sobre um fundo escuro. (Fonte: LeVay et al., 1980.)

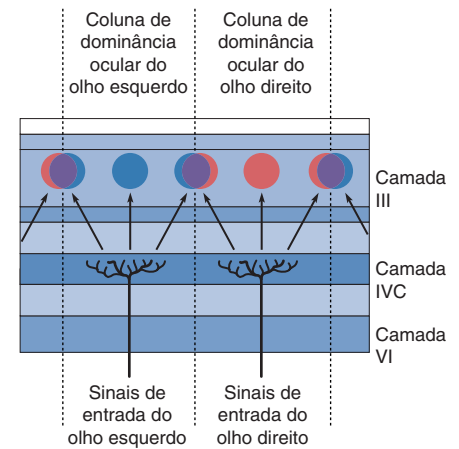
(Figura 10.16a). Em experimentos posteriores, o córtex foi seccionado tangencialmente, em paralelo à camada IV. Esse experimento revelou que os sinais de entrada na camada IV oriundos do olho esquerdo e do olho direito se estendem como uma série de estrias alternadas, como as listras de uma zebra (Figura 10.16b). Em vez de mesclarem-se ao acaso, os neurônios conectados aos olhos direito e esquerdo são tão distintos na camada IV como o são no NGL.

As células estreladas da camada IVC projetam axônios radialmente para cima, principalmente para as camadas IVB e III, onde, pela primeira vez, a informação vinda dos olhos esquerdo e direito começa a se misturar (Figura 10.17). Enquanto todos os neurônios da camada IVC recebem sinais de entrada de apenas um olho, a maior parte dos neurônios nas camadas II, III, V e VI recebe certa quantidade de sinais de entrada de cada um dos olhos. Por exemplo, um neurônio acima de um conjunto de neurônios na camada IVC recebendo sinais do olho esquerdo recebe sinais de entrada de neurônios de ambos os olhos, direito e esquerdo, da camada IVC, porém mais projeções vêm do olho esquerdo. Diz-se que os sinais de entrada para esse neurônio são “dominados” pelo olho esquerdo. Na Figura 10.17, os segmentos em vermelho e em azul formados por células na camada III são dominados pelo olho direito e pelo esquerdo, respectivamente; os segmentos em púrpura contêm neurônios que recebem quantidades aproximadamente iguais de sinais de ambos os olhos. Em função dos segmentos alternados para os sinais de entrada referentes aos olhos direito e esquerdo que alcançam a camada IV e todas as projeções radiais, os neurônios fora da camada IV estão organizados em bandas alternadas dominadas pelos olhos esquerdo e direito. As bandas de células que se estendem através da espessura do córtex estriado são chamadas de **colunas de dominância ocular**.

Eferências do Córtex Estriado. Como mencionado anteriormente, as células piramidais enviam axônios para fora do córtex estriado, para a substância branca. As células piramidais em diferentes camadas inervam diferentes estruturas. As células piramidais das camadas II, III e IVB enviam axônios para outras áreas corticais. As células piramidais da camada V enviam axônios descendentes para o colículo superior e para a ponte. As células piramidais da camada VI enviam uma projeção maciça de axônios para o NGL (Figura 10.18). Os axônios de células piramidais em todas as camadas também se ramificam e formam conexões locais no córtex.

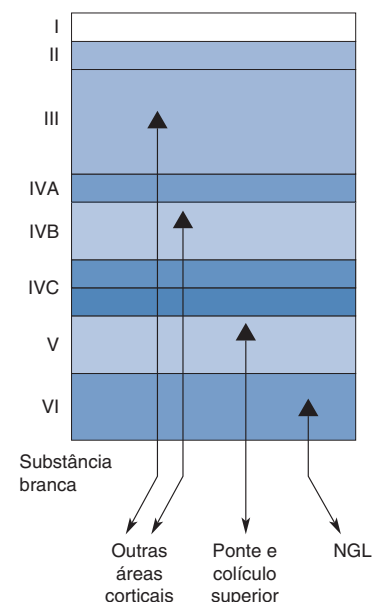
Bolhas de Citocromo Oxidase

Como vimos, as camadas II e III desempenham um papel central no processamento visual, fornecendo a maior parte da informação que deixa V1, indo para outras áreas corticais. Estudos anatômicos sugerem que as eferências de V1 se originam de duas populações distintas de neurônios nas camadas superficiais. Quando o córtex estriado é corado para revelar a presença da **citocromo oxidase**, uma enzima mitocondrial utilizada no metabolismo celular, a coloração não se apresenta distribuída uniformemente nas camadas II e III. A citocromo oxidase corada em seções transversais do córtex estriado parece mais propriamente com um conjunto de colunas, uma série de “pilares” dispostos em intervalos regulares, atravessando toda a espessura das camadas II e III e também nas camadas V e VI (Figura 10.19a). Quando o córtex é fatiado tangencialmente através da camada III, esses pilares se assemelham às manchas de um leopardo (Figura 10.19b). Esses pilares de neurônios ricos em citocromo oxidase acabaram recebendo a designação de **bolhas**. Estas estão organizadas em colunas, cada uma centrada em uma estria de dominância ocular na camada IV. Entre as bolhas, temos as regiões “interbolhas”. As bolhas recebem inervação direta das camadas coniocelulares do NGL, assim como sinais oriundos do NGL parvocelular e magnocelular, via camada IVC do córtex estriado.



▲ FIGURA 10.17

A combinação da informação a partir dos dois olhos. Os axônios projetam-se da camada IVC para camadas mais superficiais. A maior parte dos neurônios da camada III recebe sinais de entrada binoculares tanto do olho esquerdo quanto do olho direito. Há neurônios da camada III com respostas dominadas pelo olho direito (em vermelho), pelo olho esquerdo (em azul), ou com aproximadamente igual nível de resposta a sinais dos dois olhos (em púrpura). Devido à conectividade radial no córtex estriado, os neurônios em camadas acima e abaixo da camada IV são dominados pelo mesmo olho. As colunas de dominância ocular (entre as linhas verticais pontilhadas) contêm neurônios com sinais de entrada dominados por um olho, e as colunas apresentam alternância entre dominância ocular esquerda e direita.



▲ FIGURA 10.18

Eferências do córtex estriado.

FISIOLOGIA DO CÓRTEX ESTRIADO

Começando no início dos anos 1960, Hubel e Wiesel foram os primeiros a estudar sistematicamente a fisiologia do córtex estriado com microeletrodos. Eles eram estudantes de Stephen Kuffler, que estava, então, na Universidade Johns Hopkins, e, mais tarde, mudou-se com eles para Harvard. Eles ampliaram os métodos inovadores de Kuffler de mapeamento de campos receptivos para as vias visuais centrais. Após mostrarem que os neurônios do NGL se comportam de maneira semelhante às células ganglionares da retina, eles voltaram sua atenção para o córtex estriado, inicialmente em gatos e, posteriormente, em macacos. (Aqui, consideraremos o córtex de macaco.) Os trabalhos acerca da fisiologia do córtex estriado, que continuam hoje, são construídos nas bases sólidas fornecidas pelos estudos pioneiros de Hubel e Wiesel. Suas contribuições para a nossa compreensão do córtex cerebral foram reconhecidas com o Prêmio Nobel, em 1981.

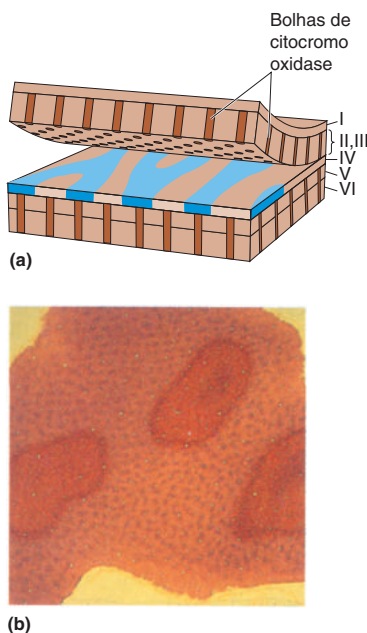
Campos Receptivos

Os campos receptivos dos neurônios na camada IVC são muito semelhantes aos dos neurônios magnocelulares e parvocelulares que lhes fornecem inervação. Isso significa que eles geralmente apresentam campos receptivos pequenos, monoculares, organizados como centro-periferia. Na camada IVC α , os neurônios são insensíveis aos comprimentos de onda da luz, ao passo que, na camada IVC β , os neurônios exibem oposição de cores centro-periferia. Fora da camada IVC (e em certa extensão dentro dela), estão presentes novas características de campos receptivos, não observadas na retina ou no NGL. Nós as estudaremos com alguma profundidade, pois fornecem evidências acerca do papel desempenhado por V1 no processamento e na percepção visual.

Binocularidade. Há uma correspondência direta entre o arranjo das conexões em V1 e as respostas dos neurônios à luz nos dois olhos. Cada neurônio nas camadas IVC α e IVC β recebe aferentes de uma camada do NGL representando o olho esquerdo ou o olho direito. Registros fisiológicos confirmam que esses neurônios são monoculares, respondendo à luz apenas em um dos olhos. Já vimos que os axônios que deixam a camada IVC divergem e inervam camadas corticais mais superficiais, mesclando os sinais de entrada oriundos dos dois olhos (ver Figura 10.17). Registros com microeletrodos confirmam esse fato anatômico; a maior parte dos neurônios nas camadas superficiais à IVC são binoculares, respondendo à luz em qualquer dos olhos. As colunas de dominância ocular demonstradas com autorradiografia refletem-se nas respostas dos neurônios V1. Acima dos centros dos segmentos de dominância ocular na camada IVC, os neurônios das camadas II e III são mais fortemente estimulados pelo olho representado na camada IVC (i.e., suas respostas são dominadas por um olho, embora eles sejam binoculares). Em áreas onde há uma mescla mais paritária das projeções dos olhos direito e esquerdo que chegam da camada IVC, os neurônios da camada superficial respondem de modo semelhante à luz em qualquer dos olhos.

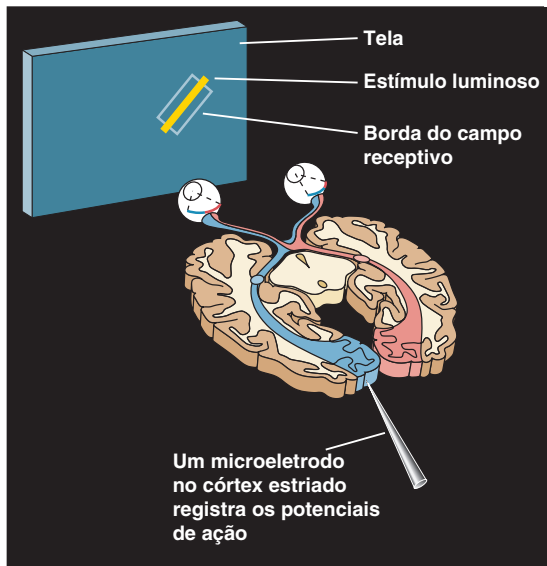
Diz-se que essas células têm **campos receptivos binoculares**, ou seja, que elas apresentam, na verdade, dois campos receptivos, um no olho ipsilateral e um no olho contralateral. A retinotopia é preservada, pois os dois campos receptivos de um neurônio binocular estão situados precisamente nas retinas, de modo que eles estão “olhando” para o mesmo ponto no campo visual contralateral. A construção de campos receptivos binoculares é essencial para animais binoculares, como os seres humanos. Sem eles, provavelmente seríamos incapazes de utilizar os sinais de entrada de ambos os olhos para construir uma imagem única do mundo ao nosso redor e realizar tarefas envolvendo motricidade fina que requerem visão estereoscópica, como passar um fio no buraco de uma agulha.

Seletividade de Orientação. A maior parte dos campos receptivos na retina, no NGL e na camada IVC apresenta-se circular e responde mais intensamente



▲ FIGURA 10.19
Bolhas de citocromo oxidase.

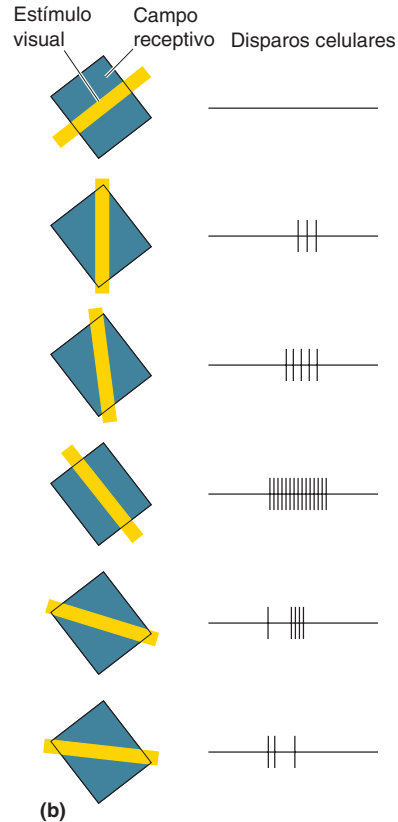
(a) A organização das bolhas de citocromo oxidase no córtex estriado de um macaco. O tecido que apresenta coloração mais escura para a citocromo oxidase tem aparência de pilares radiais nas camadas II, III, V e VI. Uma seção transversal tangencial à superfície mostra os segmentos individualizados que dão às bolhas esse nome (na parte inferior da camada III). (b) Uma fotografia de uma seção histológica da camada III, corada para citocromo oxidase e vista de cima. Os pontos escuros são bolhas de citocromo oxidase. (Fonte: cortesias do Dr. S.H.C. Hendry.)



(a)

▲ FIGURA 10.20

Seletividade de orientação. (a) As respostas de um neurônio com seletividade de orientação são monitoradas à medida que estímulos visuais são apresentados em seu campo receptivo. O estímulo visual é uma barra de luz. (b) As barras de luz de várias orientações (à esquerda) determinam respostas muito diferentes (à direita). A orientação ótima para este neurônio é de 45° no sentido anti-horário a partir da vertical.



a um ponto de luz do tamanho do centro do campo receptivo. Fora da camada IVC, encontramos células que não mais seguem esse padrão. Enquanto pequenos pontos podem determinar uma resposta de muitos neurônios corticais, geralmente é possível produzir uma resposta muito maior com outros estímulos. Principalmente por acidente, Hubel e Wiesel descobriram que muitos neurônios em V1 respondem melhor a uma barra de luz alongada que cruza seus campos receptivos. No entanto, a orientação da barra é crítica. A maior resposta é dada para uma barra com uma determinada orientação; barras perpendiculares à orientação ótima geralmente determinam respostas muito mais fracas (Figura 10.20). Diz-se que os neurônios que apresentam esse tipo de resposta exibem **seletividade de orientação**. A maior parte dos neurônios em V1, fora da camada IVC (e alguns dentro dela), apresenta essa seletividade. A orientação ótima para um neurônio pode ser qualquer ângulo ao redor do relógio.

Se neurônios em V1 podem apresentar qualquer orientação ótima, você poderia perguntar-se se neurônios vizinhos apresentam seletividade de orientação relacionada. Desde os primeiros trabalhos de Hubel e Wiesel, a resposta a essa questão tem sido um enfático “sim”. À medida que um microeletrodo avança radialmente (perpendicularmente à superfície) de uma camada à próxima, a orientação preferencial permanece a mesma para todos os neurônios seletivos encontrados, da camada II até a camada VI. Hubel e Wiesel denominaram essa coluna radial de células como **coluna de orientação**.

À medida que um microeletrodo avança tangencialmente (paralelamente à superfície) ao longo do córtex em uma única camada, a orientação preferencial desloca-se progressivamente. Sabemos agora, pelo uso de uma técnica chamada de *imageamento óptico*, que há um padrão em formato de mosaico para as orientações ótimas no córtex estriado (Quadro 10.2). Se um eletrodo é deslocado em certos ângulos através desse mosaico, a orientação preferida



QUADRO 10.2

ALIMENTO PARA O CÉREBRO

A Organização Cortical Revelada por Imageamento Óptico e de Cálcio

A maior parte daquilo que sabemos sobre as propriedades responsivas dos neurônios no sistema visual e em cada um dos demais sistemas no encéfalo foi aprendido a partir de registros intra ou extracelulares realizados com microeletrodos. Esses registros dão informações muito precisas sobre a atividade de uma ou de algumas células. No entanto, não é possível observar padrões de atividade em grandes populações de neurônios.

Uma visão da codificação neural em uma escala muito maior que aquela obtida quando observamos neurônios individuais nos é fornecida pelo imageamento óptico da atividade encefálica. Em uma versão de registro óptico, um corante sensível à voltagem é aplicado sobre a superfície do encéfalo. As moléculas do corante ligam-se às membranas celulares, e um conjunto de fotodetectores ou uma câmara de vídeo registra alterações nas propriedades ópticas, que são proporcionais a variações no potencial de membrana. Uma segunda maneira de se estudar a atividade cortical opticamente é formando imagens daquilo que chamamos de sinais intrínsecos. Quando os neurônios estão ativos, o volume san-

guíneo e a oxigenação mudam em determinado grau, proporcional à atividade neural. O fluxo sanguíneo e a oxigenação influenciam a reflexão da luz a partir do tecido encefálico, e as mudanças na reflectância podem ser utilizadas para avaliar a atividade neural. Uma luz é projetada sobre o encéfalo, e uma câmara de vídeo registra a luz refletida. Assim, quando sinais intrínsecos são utilizados para estudar a atividade cerebral, potenciais de membrana ou potenciais de ação não são medidos diretamente.

A Figura A é uma fotografia mostrando a vasculatura em parte do córtex visual primário. A Figura B mostra colunas de dominância ocular no mesmo segmento do córtex estriado, obtidas por métodos de imageamento óptico em áreas nas quais mudanças no fluxo sanguíneo ocorreram durante estimulação visual. Essa figura é, na verdade, uma subtração de duas imagens, uma realizada quando apenas o olho direito era estimulado visualmente menos outra, realizada quando apenas o olho esquerdo era estimulado. Consequentemente, as bandas escuras representam células dominadas pelo olho esquerdo, e as bandas claras representam células dominadas pelo olho direito. A Figura C é uma representação codificada

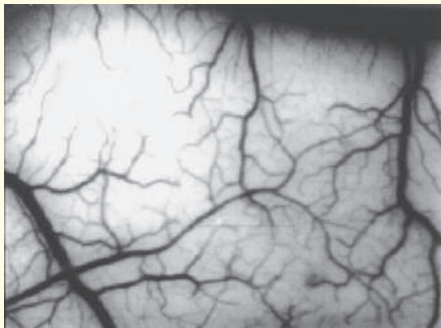


Figura A
Vasculatura na superfície do córtex visual primário. (Fonte: Ts'o et al., 1990, Fig. 1A.)

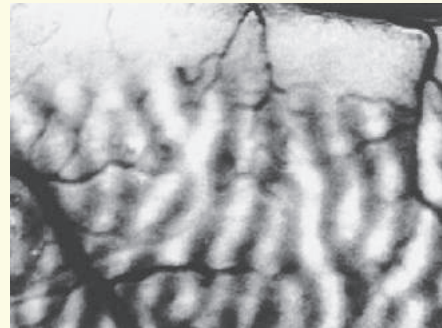


Figura B
Mapa de imageamento de sinais intrínsecos para as colunas de dominância ocular. (Fonte: Ts'o et al., 1990, Fig. 1B.)

apresentará uma rotação semelhante ao movimento do ponteiro dos minutos em um relógio, desde a orientação vertical (hora inteira) até 10 min após ou 20 min após, e assim por diante (Figura 10.21). Se o eletrodo é movido para outros ângulos, mudanças mais bruscas ocorrem na orientação preferencial. Hubel e Wiesel descobriram que uma rotação completa de 180 graus na orientação preferencial requer que se percorra em média cerca de 1 mm dentro da camada III.

A análise da orientação do estímulo parece ser uma das funções mais importantes do córtex estriado. Assim, acredita-se que neurônios com seletividade de orientação sejam especializados na *análise da forma dos objetos*.

Seletividade de Sentido. Muitos campos receptivos em V1 exibem **seletividade de sentido**; eles respondem quando uma barra de luz na orientação ótima se move perpendicularmente à orientação em um sentido, mas não no sentido oposto. As células com seletividade de sentido em V1 representam um subconjunto das células com seletividade de sentido. A Figura 10.22 mostra como uma célula com seletividade de sentido responde a um estímulo que se movimenta. Observe, nesse exemplo, que a célula responde a um estímulo alongado que se

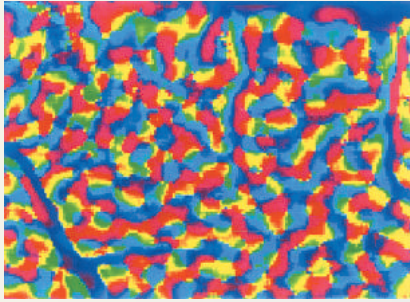


Figura C
Mapa de imageamento de sinais intrínsecos para orientações preferenciais. (Fonte: Ts'o et al., 1990, Fig. 1C.)

em cores conforme a orientação preferencial no mesmo segmento do córtex estriado. Quatro imagens ópticas foram registradas enquanto barras de luz em quatro orientações diferentes eram movimentadas ao longo do campo visual. Cada posição na figura está colorida de acordo com a orientação que produz a maior resposta em cada localização no encéfalo (azul = horizontal; vermelho = 45°; amarelo = vertical; verde = 135°). De forma consistente com resultados anteriores obtidos com eletrodos (ver Figura 10.21), em algumas regiões, a orientação muda progressivamente ao longo de uma linha reta. A técnica de registro óptico revela, entretanto, que a organização cortical com base na orientação é muito mais complexa do que um padrão idealizado de “colunas” paralelas.

Uma outra técnica, imageamento *in vivo* de cálcio com absorção de dois fótons, nos permite ver a atividade de milhares de neurônios com resolução de células individuais. Quando um neurônio dispara potenciais de ação, os canais de cálcio dependentes de voltagem abrem-se, e a concentração desse íon no soma aumenta. Essas mudanças de concentração podem ser medidas introduzindo-se no neurônio um corante fluorescente sensível a cálcio; a quantidade de luz fluorescente emitida a partir do neurônio correlaciona-se com a quantidade de cálcio no corpo celular e, ainda, com a taxa de disparo. A microscopia de dois fótons é utilizada para ve-

rificar a atividade neural em finas escalas temporal e espacial. A parte superior da Figura D mostra um mapa de preferência de orientações espaciais obtido com imageamento óptico de sinais intrínsecos em córtex visual de gatos. A parte inferior da Figura D mostra as preferências de orientação de neurônios individuais, com base em imageamento de cálcio com absorção de dois fótons. As colunas de orientação são vistas na aglutinação de células de mesma cor, e os resultados confirmam que as imagens ópticas resultam de preferências para orientação altamente consistentes célula a célula. As células com preferências de orientação progressivamente distintas estão organizadas como uma “almofada para alfinetes”, confirmando os resultados ópticos no nível de células individuais.

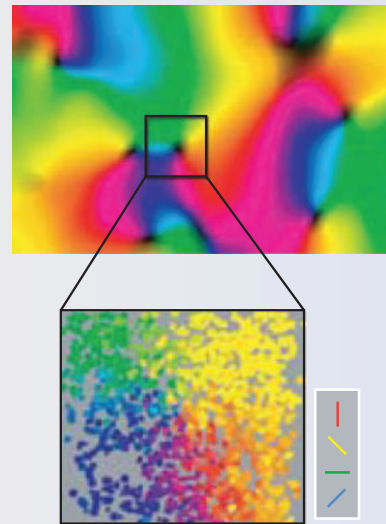


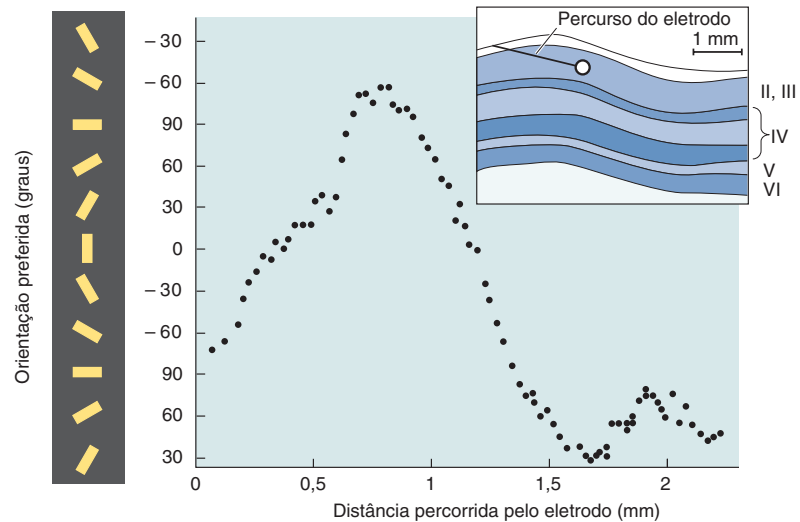
Figura D
Um mapa de orientações preferenciais com base em imageamento óptico de sinal intrínseco (parte superior). O imageamento de cálcio com absorção de dois fótons mostra as preferências de orientação de neurônios individuais (parte inferior). (Fonte: adaptada de Ohki e Reid, 2006, Fig. 1.)

move rapidamente para a direita, cruzando o campo receptivo, mas responde muito menos se o movimento for para a esquerda. A sensibilidade ao sentido do movimento do estímulo é uma característica dos neurônios que recebem sinais das camadas magnocelulares do NGL. Acredita-se que neurônios com seletividade de sentido sejam especializados na *análise do movimento de objetos*.

Campos Receptivos Simples e Complexos. Os neurônios no NGL apresentam campos receptivos com antagonismo centro-periferia, e essa organização é responsável pelas respostas dos neurônios a estímulos visuais. Por exemplo, um pequeno ponto no centro do campo receptivo pode determinar uma resposta muito mais forte do que um objeto maior, que também alcança a periferia, a qual tem resposta antagonista. O que sabemos acerca dos sinais de entrada dos neurônios em V1, responsáveis pela binocularidade, seletividade de orientação e de sentido em seus campos receptivos? A binocularidade é fácil; vimos que neurônios binoculares recebem aferentes de ambos os olhos. Os mecanismos subjacentes à seletividade de orientação e de sentido têm se mostrado mais difíceis de elucidar.

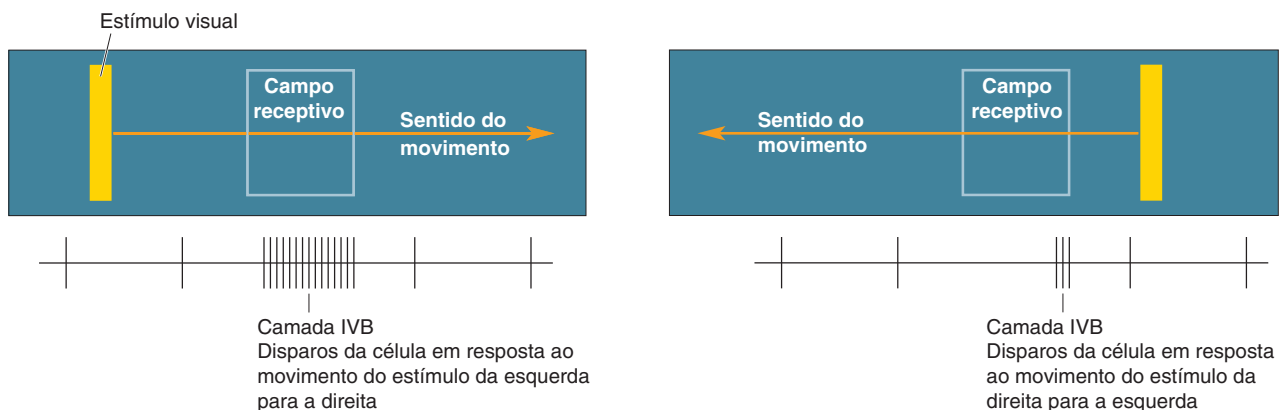
► FIGURA 10.21

Variação sistemática das preferências de orientação ao longo do córtex estriado. Na medida em que um eletrodo avança tangencialmente cruzando as camadas II e III do córtex estriado, a preferência de orientação dos neurônios encontrados é registrada e lançada no gráfico. No registro mostrado, a orientação preferida do neurônio encontrado inicialmente foi de aproximadamente -70° , e, na medida em que o eletrodo se moveu 0,7 mm, as orientações preferidas apresentaram uma rotação no sentido dos ponteiros do relógio. Quando o eletrodo se moveu mais um milímetro, as orientações preferidas apresentaram uma rotação no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. (Fonte: adaptada de Hubel e Wiesel, 1968.)



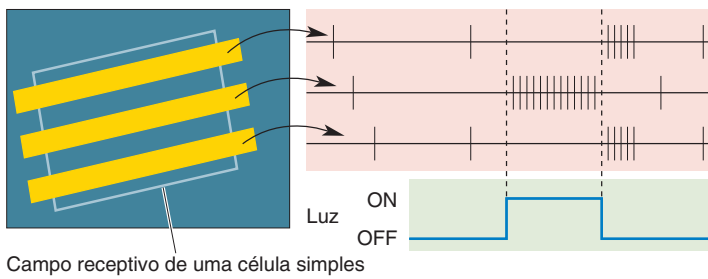
Muitos neurônios com seletividade de orientação apresentam um campo receptivo que se estende ao longo de um determinado eixo, com regiões com centro-ON ou centro-OFF flanqueadas em um ou ambos os lados por uma periferia antagonística (Figura 10.23a). Esse arranjo linear de áreas ON e OFF é análogo às áreas concêntricas com antagonismo que vimos nos campos receptivos da retina e do NGL. Tem-se a impressão de que os neurônios corticais recebem aferências convergentes das células do NGL com campos receptivos alinhados ao longo de um eixo (Figura 10.23b). Hubel e Wiesel denominaram os neurônios desse tipo como **células simples**. A segregação de regiões ON e OFF é uma propriedade que define as células simples, e é devida à estrutura desse campo receptivo que elas apresentam seletividade de orientação.

Outros neurônios com seletividade de orientação em V1 não apresentam regiões ON e OFF distintas e, desse modo, não são considerados células simples. Hubel e Wiesel chamaram a maior parte dessas células de **células complexas**, visto que seus campos receptivos parecem ser mais complexos do que aqueles das células simples. As células complexas dão respostas ON e OFF a estímulos através de todo o campo receptivo (Figura 10.24). Hubel e Wiesel propuseram que as células complexas são construídas a partir de impulsos de diversas células simples com orientação semelhante. Isso, no entanto, continua a ser um tema de debate.



▲ FIGURA 10.22

Seletividade de sentido. Com um estímulo em forma de barra na orientação ótima, o neurônio responde fortemente quando a barra é deslocada para a direita, mas responde fracamente quando ela é deslocada para a esquerda.

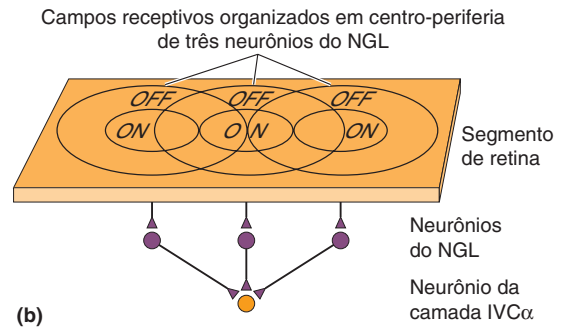


Campo receptivo de uma célula simples

(a)

FIGURA 10.23

Campo receptivo de uma célula simples. (a) A resposta de uma célula simples a barras de luz na orientação ótima em diferentes locais do campo receptivo. Observe que a resposta pode ser ON (dispara se a luz está ligada) ou OFF (dispara se a luz está desligada), dependendo de onde está posicionada a barra em seu campo receptivo. Para esse neurônio, a localização no centro produz uma resposta “ligada” (ON), e as duas localizações mais periféricas produzem respostas “desligadas” (OFF). (b) Um campo receptivo de uma célula simples poderia ser construído pelas aferências convergentes de três neurônios do NGL com campos receptivos centro-periferia alinhados.



(b)

Células simples e complexas são geralmente binoculares e sensíveis à orientação do estímulo. Diferentes neurônios mostram uma variedade de distintas sensibilidades à cor e ao sentido do movimento.

Campos Receptivos das Bolhas. Vimos repetidamente no sistema visual que, quando duas estruturas próximas são marcadas diferentemente com alguma técnica anatômica, há boas razões para suspeitarmos que os neurônios nessas estruturas sejam funcionalmente diferentes. Por exemplo, vimos como as diferentes camadas no NGL segregam diferentes tipos de sinais de entrada. Do mesmo modo, a laminação do córtex estriado está correlacionada com diferenças nos campos receptivos dos neurônios. A presença de distintas bolhas de citocromo oxidase fora da camada IV do córtex estriado imediatamente levantou a questão de se os neurônios nas bolhas respondem diferentemente dos neurônios interbolhas. A resposta é controversa. Os neurônios nas áreas interbolhas apresentam algumas ou todas as propriedades que discutimos acima: binocularidade, seletividade de orientação e seletividade de sentido. Eles incluem ambas as células, simples e complexas; algumas são sensíveis a determinados comprimentos de onda e outras não o são. As bolhas recebem sinais de entrada diretamente das camadas coniocelulares do NGL e sinais das células magnocelulares e parvocelulares via camada IVC. Estudos iniciais relataram

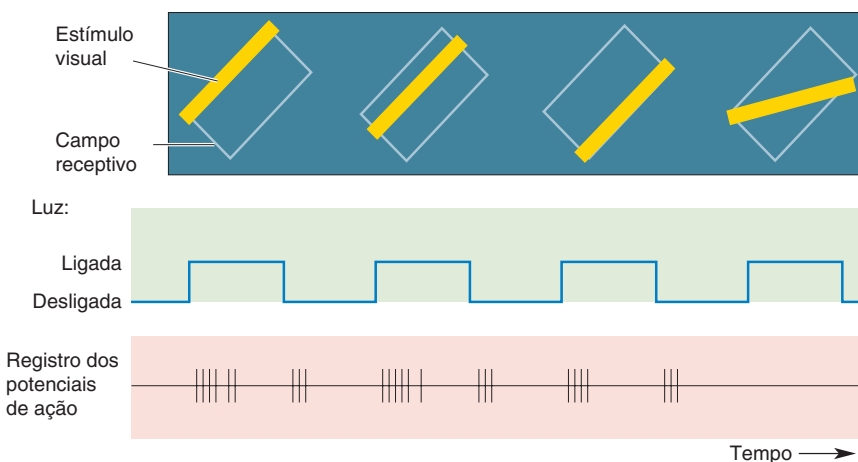


FIGURA 10.24

Campo receptivo de uma célula complexa. Como uma célula simples, uma célula complexa responde melhor a uma barra de luz em determinada orientação. As respostas, entretanto, ocorrem tanto a situações de luz ligada quanto de luz desligada, independentemente da posição no campo receptivo.

que as células das bolhas, ao contrário das células interbolhas, são geralmente sensíveis a certos comprimentos de onda e monoculares, e não apresentam seletividade de orientação ou de sentido. Em outras palavras, elas assemelham-se às aferências coniocelulares e parvocelulares do NGL. Descobriu-se que os campos receptivos de alguns neurônios das bolhas são circulares. Alguns têm a organização com oposição de cores centro-periferia, como observado nas camadas parvocelulares e coniocelulares do NGL. Outros campos receptivos das células das bolhas apresentam oposição de cores vermelho-verde ou azul-amarelo nos centros de seus campos receptivos, sem quaisquer regiões periféricas. Outras células, ainda, apresentam tanto um centro com oponência de cores como uma periferia com oponência de cor; elas são chamadas de *células com oponência dupla*. Estudos mais recentes do V1 quantificaram a seletividade de células das bolhas e interbolhas e descobriram, de certo modo com surpresa, que, em geral, os neurônios das bolhas e interbolhas são similares, mostrando seletividade para ambas as características, orientação e cor.

O que devemos concluir acerca das propriedades fisiológicas dos neurônios das bolhas? A despeito da marcação distinta para a citocromo oxidase, atualmente não há uma forma simples para distinguirmos as propriedades dos campos receptivos das células das bolhas em relação às células interbolhas vizinhas. De modo correspondente à maior atividade da citocromo oxidase nas bolhas, as taxas de disparos das células das bolhas são, em média, mais altas que aquelas das células interbolhas. Podemos apenas especular que futuras pesquisas poderão descobrir diferenças nos campos receptivos que melhor se correlacionem com as distinções anatômicas e de taxas de disparo. Acredita-se que neurônios sensíveis a comprimentos de onda sejam importantes para a *análise da cor de objetos*, mas não sabemos se seríamos cegos para cores sem as bolhas funcionais de citocromo oxidase.

Vias Paralelas e Módulos Corticais

Vimos que os neurônios na área V1 são claramente distintos entre si. Quando secções anatômicas de tecido são coradas, observa-se que neurônios em diferentes camadas, e mesmo dentro de uma mesma camada, mostram uma variedade de formas e configurações de neuritos. Chegando à V1 estão distintas projeções das camadas magnocelulares, parvocelulares e coniocelulares do NGL. Dentro de V1, as células são seletivas para diferentes orientações, sentidos de movimento e cores. Algumas células são monoculares, ao passo que outras são binoculares. Uma grande questão é a extensão na qual esse “*smorgasbord*” de neurônios é organizado em vias funcionais que desempenham funções únicas ou em módulos que operam cooperativamente.

Vias Paralelas. Uma vez que há grande interesse em entender como o encéfalo compreende nosso complexo mundo visual, possíveis sistemas pelos quais a análise visual poderia ocorrer têm sido pesquisados com considerável atenção. Um modelo influente é baseado na ideia de que há três vias dentro de V1, as quais realizam diferentes funções em paralelo. Essas vias podem ser chamadas de via magnocelular, via parvo-interbolhas e via das bolhas (Figura 10.25). A *via magnocelular* começa em células ganglionares do tipo M na retina. Essas células enviam axônios para as camadas magnocelulares do NGL. Essas camadas se projetam para a camada IVC α do córtex estriado, que, por sua vez, projeta-se para a camada IVB. Uma vez que muitos desses neurônios corticais são seletivos para o sentido do movimento, a via magnocelular poderia estar envolvida na *análise do movimento de objetos e na orientação de ações motoras*.

A *via parvo-interbolhas* origina-se nas células ganglionares do tipo P, na retina, que se projetam para as camadas parvocelulares do NGL. Essas camadas enviam axônios para a camada IVC β do córtex estriado, que se projeta para as camadas II e III das regiões interbolhas. Os neurônios nessa via têm campos

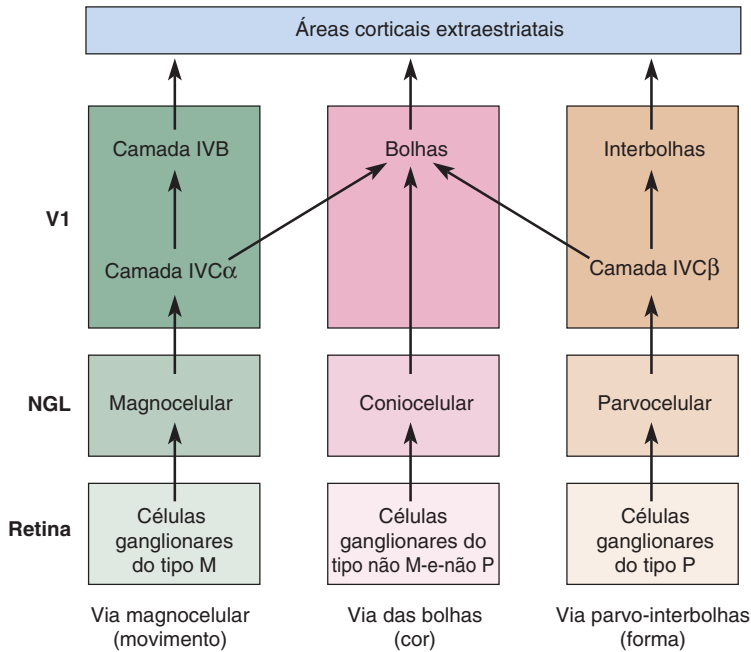


FIGURA 10.25

Um modelo hipotético de vias paralelas no córtex visual primário. Com base nas propriedades dos campos receptivos e no padrão de inervação dos aferentes do NGL, foi sugerido que há três vias distintas no córtex estriado. Sob cada via, uma função é sugerida. Pesquisas posteriores demonstraram mesclas e sobreposições de sinais magno, parvo e coniocelulares do NGL nas propriedades dos campos receptivos, levantando questões acerca das distinções, particularmente entre as vias das bolhas e das interbolhas.

receptivos pequenos com seletividade de orientação, de modo que talvez estejam envolvidos na *análise da forma fina de objetos*.

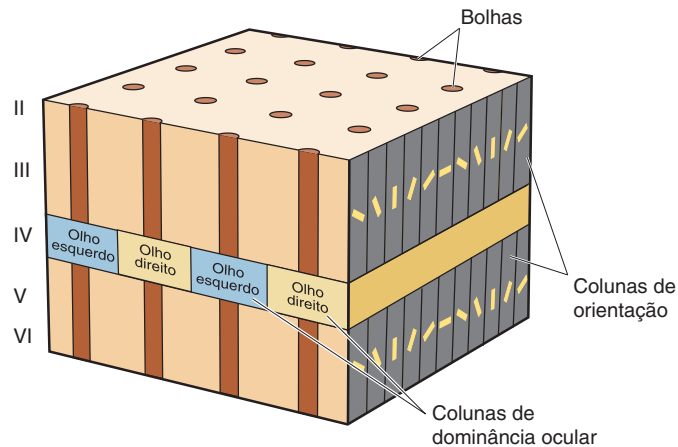
Por fim, a *via das bolhas* recebe aferências de um subconjunto de células ganglionares que são não M-e-não P. Essas células não M-e-não P se projetam para as camadas coniocelulares do NGL. O NGL coniocelular projeta-se diretamente para as bolhas de citocromo oxidase nas camadas II e III. Muitos neurônios nas bolhas são seletivos para cor, de modo que podem estar envolvidos na *análise da cor dos objetos*.

A descrição que fizemos acima é a versão simples da história; a realidade é mais complicada. Pesquisas têm mostrado que as três vias propostas não mantêm separados os sinais de células magnocelulares, parvocelulares e coniocelulares; ao contrário, eles são mesclados. Além disso, as propriedades dos campos receptivos, como orientação e sintonia para cores, são observadas em todas as vias propostas. Assim, não parece ser o caso de neurônios magnocelulares, parvo-interbolhas e das bolhas serem estritamente segregados, ou terem propriedades de campos receptivos inteiramente únicas. Atualmente, parece que as aferências do córtex estriado refletem a segregação magnocelular, parvocelular e coniocelular também observada no NGL, mas as eferências do córtex estriado têm uma forma diferente de processamento em paralelo. Por exemplo, a camada IVB contém muitos neurônios com seletividade de sentido e seus sinais de saída parecem ser dominados pelos sinais de entrada que chegam do NGL magnocelular; esses neurônios projetam para áreas corticais que se acredita estarem envolvidas na percepção do movimento. Coletivamente, essas observações são consistentes com a noção de que essa é uma via eferente particularmente envolvida na navegação e na análise do movimento. O caso de uma distinção entre forma e cor é menos convincente. Veremos posteriormente que, para além do córtex estriado, parece haver duas vias principais que manipulam diferentes tipos de informação visual, uma que segue para o lobo parietal, e que trata de movimento, e outra envolvida com cor e forma, que segue em direção ao lobo temporal.

Módulos Corticais. Os campos receptivos no córtex visual primário cobrem uma área angular do campo visual que vai desde uma fração de grau a diversos graus de amplitude, e células próximas têm campos receptivos que apresentam

► FIGURA 10.26

Um módulo cortical. Cada módulo cortical contém colunas de dominância ocular, colunas de orientação e bolhas de citocromo oxidase, de modo a analisar completamente uma parte do campo visual. O cubo idealizado mostrado aqui difere do arranjo verdadeiro, que não é tão regular ou ordenado.



bastante sobreposição. Por essas razões, mesmo um pequeno ponto de luz ativar milhares de neurônios em V1. Hubel e Wiesel mostraram que a imagem de um ponto no campo visual cai nos campos receptivos de neurônios em um segmento de 2×2 mm do córtex estriado de macacos. Esse bloco de córtex também contém dois conjuntos completos de colunas de dominância ocular, 16 bolhas e uma amostragem completa (em duplicata) de todas as possíveis orientações ao longo de 180° . Assim, Hubel e Wiesel argumentaram que um segmento de 2×2 mm do córtex estriado é necessário e suficiente para analisar a imagem de um ponto no espaço: *necessário*, pois sua remoção levaria a um ponto cego correspondente a esse ponto no campo visual, e *suficiente*, pois contém toda a maquinaria neural necessária para analisar a forma e a cor de objetos vistos através de qualquer olho. Essa unidade de tecido cerebral veio a ser chamada de **módulo cortical**. Devido ao tamanho finito dos campos receptivos e de alguma dispersão em suas localizações, um módulo cortical processa informação acerca de um pequeno fragmento do campo visual.

O córtex estriado é construído a partir de talvez um milhar de módulos corticais; um deles é mostrado na Figura 10.26. Podemos pensar em uma cena visual sendo simultaneamente processada por esses módulos, cada um deles “olhando” para uma parte da cena. Lembre-se que esses módulos são uma idealização. Imagens ópticas da atividade em V1 revelam que as regiões do córtex estriado que respondem aos dois olhos e a diferentes orientações não são tão regulares quanto sugere o “modelo de cubos de gelo”, na Figura 10.26.

PARA ALÉM DO CÓRTEX ESTRIADO

O córtex estriado é chamado de V1, significando “área visual 1”, porque é a primeira área cortical a receber informação do NGL. Para além de V1 situam-se umas duas dúzias de áreas distintas de córtex *extraestriatal*, que apresentam propriedades singulares de campos receptivos. A contribuição dessas áreas extraestriatais para a visão é ainda objeto de vigoroso debate. Parece, contudo, que há dois fluxos corticais de larga escala de processamento visual, um que se estende dorsalmente a partir do córtex estriado em direção ao lobo parietal e outro que se projeta ventralmente em direção ao lobo temporal (Figura 10.27).

O *fluxo dorsal* parece servir para a análise do movimento visual e para o controle visual da ação. Acredita-se que o *fluxo ventral* esteja envolvido na percepção do mundo visual e no reconhecimento de objetos. Esses fluxos de processamento foram estudados principalmente no cérebro de macaco, onde podem ser feitos registros de neurônios isolados. Contudo, pesquisas utilizando

imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf) têm identificado áreas no encéfalo humano com propriedades análogas a áreas do encéfalo de macaco. As localizações de algumas das áreas visuais em seres humanos são mostradas na Figura 10.28.

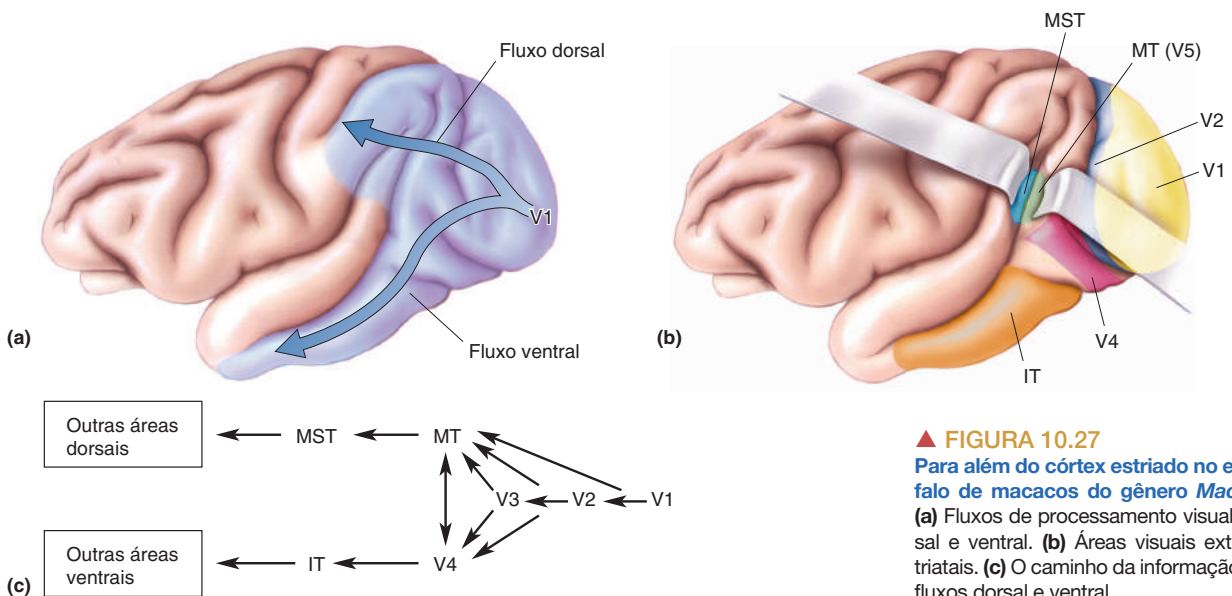
As propriedades dos neurônios do fluxo dorsal são mais semelhantes às das dos neurônios magnocelulares em V1, e os neurônios do fluxo ventral têm propriedades mais semelhantes às características das células parvo-interbolhas e bolhas em V1. Cada fluxo extraestriatal, contudo, recebe certa quantidade de sinais de entrada de todas as vias do córtex visual primário.

O Fluxo Dorsal

As áreas corticais que compõem o fluxo dorsal não estão arranjadas em uma hierarquia serial estrita, mas parece realmente haver uma progressão de áreas em que representações visuais mais complexas ou especializadas se desenvolvem. Projeções a partir de V1 estendem-se para as áreas designadas V2 e V3, porém examinaremos locais mais à frente no fluxo dorsal.

A Área MT. Há fortes evidências de que na área conhecida como V5 ou MT (devido à sua localização no lobo temporal médio em alguns macacos) ocorra um processamento especializado do movimento de objetos. A localização da área MT no encéfalo humano é mostrada na Figura 10.28b. A **área MT** recebe sinais de entrada de diversas outras áreas corticais, como V2 e V3, que estão organizados retinotopicamente, e é diretamente inervada por células da camada IVB do córtex estriado. Lembre-se que, na camada IVB, as células apresentam campos receptivos relativamente grandes, respostas transitórias a luz e seletividade de sentido. Os neurônios na área MT apresentam grandes campos receptivos que respondem ao movimento do estímulo em estreitos limites de sentidos. A área MT é mais notável pelo fato de que quase todas as células apresentam seletividade de sentido, diferentemente de áreas que aparecem anteriormente no fluxo dorsal ou em qualquer outro local do fluxo ventral.

Os neurônios na área MT também respondem a diferentes tipos de movimento, como o deslocamento de pontos de luz, que não são bons estímulos para células em outras áreas – parece que o movimento de objetos é mais importante do que sua estrutura. Talvez você tenha visto movimentos ilusórios em pinturas ou ilusões ópticas; tem sido mostrado que a área MT também é ativada



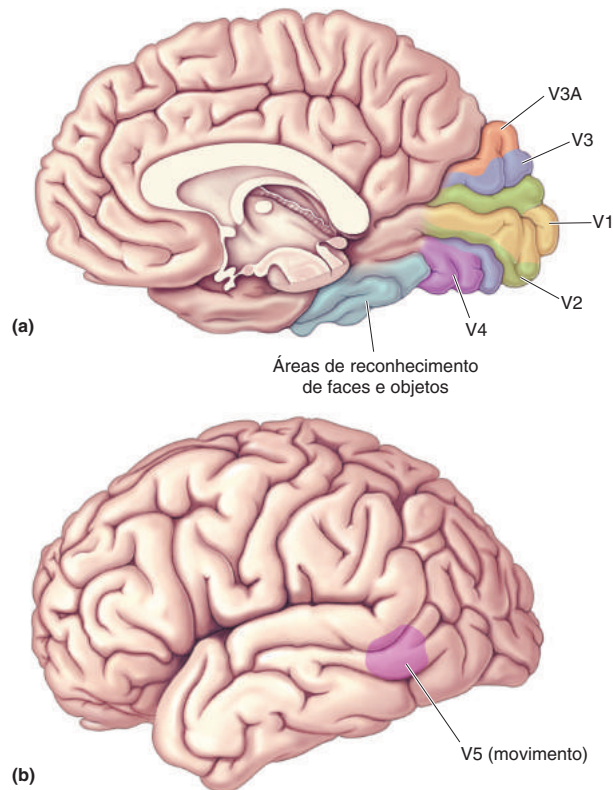
▲ FIGURA 10.27
Para além do córtex estriado no encéfalo de macacos do gênero *Macaca*. (a) Fluxos de processamento visual dorsal e ventral. (b) Áreas visuais extraestriatais. (c) O caminho da informação nos fluxos dorsal e ventral.

► FIGURA 10.28

Áreas visuais no encéfalo humano.

(a) Em comparação com macacos, as áreas visuais de seres humanos estão deslocadas para a porção medial do lobo occipital, e muitas estão enterradas nos sulcos. As áreas visuais mais primárias, incluindo V1, V2, V3, V3A e V4, estão organizadas de modo retinotópico. As áreas do lobo temporal envolvidas no reconhecimento de faces e de objetos não são retinotópicas.

(b) Uma variedade de áreas responsáveis ao movimento visual são observadas nos aspectos laterais do encéfalo. A área mais estudada entre estas é V5, também conhecida como MT. (Fonte: Zeki, 2003, Fig. 2.)



por algumas dessas imagens, sugerindo que seus neurônios nos informam qual movimento percebemos, e não necessariamente qual movimento ocorre. Uma maior especialização no processamento do movimento é evidenciada na organização da área MT. Essa área cortical está arranjada em colunas segundo o sentido do movimento, de forma análoga às colunas de orientação em V1. Presumivelmente, a percepção do movimento de qualquer ponto no espaço depende de uma comparação da atividade entre colunas correspondentes a todas as possibilidades dentro dos 360 graus de direções preferenciais.

William Newsome e colaboradores, da Universidade Stanford, mostraram que uma fraca estimulação elétrica da área MT de macacos do gênero *Macaca* parece alterar o sentido do movimento percebido para pequenos pontos de luz. Por exemplo, se a estimulação elétrica for aplicada em células de uma coluna cujo sentido preferencial é o movimento para a direita, o macaco toma decisões comportamentais que sugerem que ele tenha percebido um movimento naquele sentido. O sinal de movimento artificial, fornecido pela estimulação elétrica em MT, parece combinar-se com sinais de entrada visuais para o movimento. O fato de que o macaco nos demonstra, por meio de seu comportamento, a percepção de um sentido do movimento com base nessa combinação sugere que a atividade em MT desempenha um papel importante na percepção do movimento.

Áreas Dorsais e Processamento do Movimento. Além da área MT, existem no lobo parietal áreas com tipos adicionais de especialização para sensibilidade ao movimento. Por exemplo, na área conhecida como *área temporal superior medial (MST)*, há células com seletividade para movimento linear (como em MT), movimento radial (tanto centrípeto quanto centrífugo) e movimento circular (tanto no sentido horário quanto no sentido anti-horário). Não sabemos como o sistema visual faz uso de neurônios com propriedades de sensibilidade a movimentos complexos na área MST ou das células “mais simples” seletivas ao sentido em V1, MT e outras áreas. Entretanto, três papéis têm sido propostos:

1. *Navegação*: à medida que nos movemos pelo nosso ambiente, fluxos de objetos passam por nossos olhos, e os sentidos em que se movem e as velocidades dos objetos em nossa visão periférica fornecem informação valiosa que pode ser utilizada para navegação.
2. *Orientação do movimento dos olhos*: nossa habilidade para sentir e analisar o movimento também deve ser utilizada quando seguimos objetos com nossos olhos e quando movemos rapidamente nossos olhos para objetos que, em nossa visão periférica, chamaram a nossa atenção.
3. *Percepção do movimento*: vivemos em um mundo preenchido com movimentos, e a sobrevivência algumas vezes depende de nossa interpretação de objetos em movimento.

Fortes evidências de que as áreas corticais na vizinhança de MT e MST sejam críticas para a percepção do movimento em seres humanos vêm de casos extremamente raros em que lesões cerebrais prejudicam seletivamente a percepção do movimento. O caso mais claro foi relatado em 1983 por Josef Zihl e colaboradores, do Instituto de Psiquiatria Max Planck, em Munique, na Alemanha. Zihl estudou uma mulher que tivera um acidente vascular encefálico (AVE) com a idade de 43 anos, lesionando bilateralmente porções do córtex visual extraestriatal, as quais se sabia serem particularmente responsivas ao movimento (Figura 10.28b). Embora alguns efeitos adversos do AVE fossem evidentes, como dificuldade em designar objetos, testes neuropsicológicos mostraram que a paciente, no geral, estava bem e apresentava visão relativamente normal, exceto por um sério déficit: ela parecia incapaz de perceber movimentos visualmente. Antes que você decida que a ausência de percepção do movimento seria uma deficiência muito pequena, imagine como seria ver o mundo como uma série de fotografias. A paciente de Zihl reclamava que, quando colocava café em uma xícara, o líquido parecia estar parado – “congelado” – até que, subitamente, a xícara extravasava, e o líquido cobria a mesa. E o que era pior: ela tinha problemas para atravessar uma rua: em um momento ela percebia carros à distância e no momento seguinte eles estavam bem próximos a ela. Obviamente, essa perda de percepção do movimento teve profundos efeitos no estilo de vida dessa mulher. A implicação desse caso é que a percepção do movimento pode se basear em mecanismos especializados localizados além do córtex estriatal, no fluxo dorsal.

O Fluxo Ventral

Paralelamente ao fluxo dorsal, uma progressão de áreas desde V1, V2 e V3, correndo ventralmente em direção aos lobos temporais, parece ser especializada na análise de outros atributos visuais que não o movimento.

A Área V4. Uma das áreas mais estudadas do fluxo ventral é a **área V4** (ver Figuras 10.27b e 10.28a para a localização da área V4 em encéfalos de macacos e de seres humanos). A área V4 recebe sinais de entrada das regiões bolhas e interbolhas do córtex estriado via um relé em V2. Os neurônios na área V4 apresentam campos receptivos maiores do que células no córtex estriado, e muitas dessas células apresentam, ao mesmo tempo, seletividade de orientação e de cor. Embora haja considerável quantidade de pesquisas sendo realizadas acerca da função de V4, esta área parece ser importante para a percepção tanto da forma quanto da cor. Se essa área for lesionada em macacos, ocorrerão déficits de percepção envolvendo tanto forma quanto cor.

Uma síndrome clínica rara em seres humanos, conhecida como *acromatopsia*, é caracterizada por perda parcial ou completa da visão de cores, apesar da presença de cones funcionais normais na retina. Pessoas com essa condição descrevem seu mundo como algo monótono, consistindo em apenas tonalidades de cinza. Imagine quão pouco apetitosa uma banana cinza pareceria! Uma vez que a acromatopsia está associada a lesões corticais nos lobos occipital e



QUADRO 10.3

A ROTA DA DESCOBERTA



Encontrando Faces no Encéfalo

por Nancy Kanwisher

Durante meu primeiro ano na faculdade, em 1981, as primeiras imagens funcionais do córtex visual humano apareceram na capa da revista *Science*. Cativada pela tomografia por emissão de pósitrons (TEP), uma tecnologia notável que nos permitia pela primeira vez vislumbrar diretamente o funcionamento do encéfalo humano normal, escrevi um projeto de pesquisa utilizando esse método para investigar a visão humana e o enviei a todos os laboratórios de TEP no mundo (acho que havia 5 desses laboratórios na época). No entanto, foi preciso uma década batendo em portas antes que eu tivesse acesso a um esquadrinhador que usasse TEP e conseguisse realizar meu primeiro experimento.

A IRM funcional (IRMf) estava recém começando a ser uma técnica mais difundida na época, e uns poucos anos após, em 1995, tive o empolgante privilégio de ter uma fração de tempo semanal no uso de um aparelho de IRMf no Hospital Geral de Massachusetts. Em colaboração com um estudante de graduação, Josh McDermott, e um pós-doc, Marvin Chun, passei alguns dos momentos mais felizes de minha vida deitada dentro de um aparelho de IRMf, mordendo uma barra e observando Marvin e Josh (de cabeça para baixo) através do espelho sobre minha cabeça, enquanto eles operavam o esquadrinhador do lado de fora, na sala de controle. Que boa sorte incrível conseguir utilizar essa máquina surpreendente para investigar o território quase inexplorado do córtex visual humano!

Começamos tentando descobrir quais regiões encefálicas estão envolvidas na percepção do formato de objetos. Embora descobríssemos alguns efeitos intrigantes, eles eram fracos. Como eu não tinha subsídios para pagar pelo tempo no aparelho, eu sabia que meus privilégios com relação ao uso do *scanner* não continuariam, a menos que eu conseguisse um resultado importante – e logo!

A extensa literatura acerca do comportamento de indivíduos normais e com lesões encefálicas sugere fortemente que deva existir uma parte específica do encéfalo envolvida na

percepção de faces. Decidimos procurar por ela. Leslie Ungerleider e Jim Haxby e colaboradores, dos Institutos Nacionais da Saúde dos Estados Unidos (NIH), já haviam mostrado forte ativação da parte inferior dos lobos temporais quando as pessoas olhavam para faces. O que eles não investigaram era se essa resposta era *específica* para faces ou se a mesma região poderia também estar envolvida na percepção de outros estímulos visuais complexos. Essa questão específica se conectava diretamente a um dos debates mais longos e árduos na história das neurociências e das ciências cognitivas: em que extensão a mente e o encéfalo são compostos de mecanismos com propósitos especiais, cada um processando um tipo específico de informação?

Imaginamos então que, se existisse uma parte do encéfalo com um propósito específico envolvida seletivamente na percepção de faces, ela deveria produzir uma resposta mais forte quando as pessoas olham para faces do que quando olham para objetos. Para conseguir imagens de faces em quantidade suficiente, Marvin, Josh e eu buscamos um banco de “imagens de faces de calouros” de Harvard, onde todos os calouros iam para tirar foto para seus cartões da Universidade; perguntamos a eles se poderíamos usar suas fotos em nossos experimentos. Nós, então, esquadrimos participantes enquanto olhavam para as fotos de faces e para fotografias de objetos comuns.

Para nosso encanto, descobrimos que em quase todos os participantes a imagem mostrava uma clara “bolha” no lado lateral do giro fusiforme, principalmente no hemisfério direito, onde as estatísticas nos sugeriam que as respostas eram maiores quando as pessoas olhavam para faces do que quando olhavam para objetos. Não era, contudo, exatamente o mesmo lugar para todos os participantes. Para lidar com essa variabilidade anatômica e para tornar mais robusta nossa análise estatística, dividimos os dados para cada participante, utilizando metade dos dados para encontrar a região

temporal, sem lesões em V1, no NGL ou na retina, a síndrome sugere que há processamento especializado de cor no fluxo ventral. Consistente com a coexistência, no fluxo ventral, de células sensíveis à cor e sensíveis à forma, a acromatopsia é normalmente acompanhada de déficits na percepção da forma. Alguns pesquisadores propõem que a área V4 é uma área particularmente crítica para a percepção de cor e de forma, mas as lesões associadas à acromatopsia geralmente não são limitadas à V4, e deficiências graves de visão parecem necessitar que a lesão atinja outras áreas corticais, além de V4.

A Área IT. Após V4, no fluxo ventral, há áreas corticais que contêm neurônios com complicados campos receptivos espaciais. Uma eferência importante de V4 dirige-se a uma área no lobo temporal inferior, conhecida como **área IT** (ver Figura 10.27b e as áreas de reconhecimento na Figura 10.28a). Uma razão pela qual esta área é especialmente interessante é que ela parece ser a última área de processamento visual que é constituinte do fluxo ventral. Foi determinado que uma ampla variedade de cores e formas abstratas são bons estímulos para as células em IT. Como veremos no Capítulo 24, os sinais de saída da

usando o contraste faces *versus* objetos, e a outra metade dos dados para quantificar a resposta naquela região. Esse método de buscar uma “região de interesse” já havia sido usado com sucesso por pesquisadores que estudavam áreas visuais de baixo nível, e não foi um grande salto estendermos tal método para áreas corticais de alto nível.

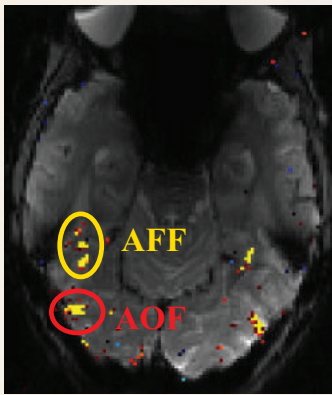
Obviamente, a demonstração de que uma região do encéfalo é seletivamente responsiva a faces requer muito mais que mostrar que ela responde mais fortemente a faces do que a objetos. Ao longo dos anos que se seguiram, nós (e outros, em especial Greg McCarthy e Aina Puce, em Yale) testamos a hipótese de especificidade para faces contra numerosas hipóteses alternativas. A área fusiforme das faces (AFF) satisfaz os testes, passando em cada um deles (Figura A).

Outros laboratórios têm utilizado diferentes métodos para realizar descobertas surpreendentes, que aumentaram em muito a nossa compreensão acerca da AFF. Após encontrar áreas seletivas para faces em macacos usando IRMf, Doris Tsao e colaboradores, de Harvard, prosseguiram e relata-

ram que a grande maioria das células nessa região responde quase exclusivamente a faces. (Nem mesmo eu havia acreditado que as regiões para faces eram *tão* seletivas!) David Pitcher e colaboradores, do Centro Universitário de Londres, provocaram um breve distúrbio em uma região com seletividade para faces logo além da AFF, usando estimulação magnética transcraniana, e mostraram que essa região é necessária para a percepção de faces (mas não para a percepção de objetos ou corpos). E Yoichi Sugita, da Agência de Ciência e Tecnologia do Japão, relatou que macacos criados por 2 anos sem jamais ver uma face mostravam capacidades de discriminação de faces semelhantes a adultos em sua primeira sessão de teste comportamental, sugerindo que a experiência com faces pode não ser necessária para estabelecer o circuito do sistema de processamento de faces.

Nossa decisão original de trabalhar com faces foi uma decisão pragmática (precisávamos de um resultado rápido), e funcionou bem para nós. Contudo, estou igualmente orgulhosa das descobertas completamente inesperadas que fizemos posteriormente, como a área de lugar para-hipocampal (PPA, do inglês, *parahippocampal place area*) seletiva para cenas, trabalhando com Russell Epstein, e a área extraestriatal seletiva para corpos (EBA, do inglês, *extrastriate body area*), seletiva para corpos, trabalhando com Paul Downing. Ainda mais assombroso para mim foi a descoberta de Rebecca Saxe de uma área encefálica seletiva para pensar acerca dos pensamentos de outra pessoa. (Meu único papel era dizer a ela que esse experimento nunca funcionaria!)

Esses achados mostram que a mente e o encéfalo humanos contêm pelo menos alguns componentes muito especializados, cada um dos quais dedicado a resolver um problema computacional muito específico. Essas descobertas abrem um amplo cenário de novas questões. Quais computações estão acontecendo em cada uma dessas regiões? Como essas computações são implementadas em circuitos neurais? Quais outras regiões especializadas existem no encéfalo? Como se desenvolvem essas regiões especializadas? Por que alguns processos mentais conseguem seu próprio domínio territorial no encéfalo, ao passo que outros não o fazem? A abordagem dessas questões será um desafio excitante.



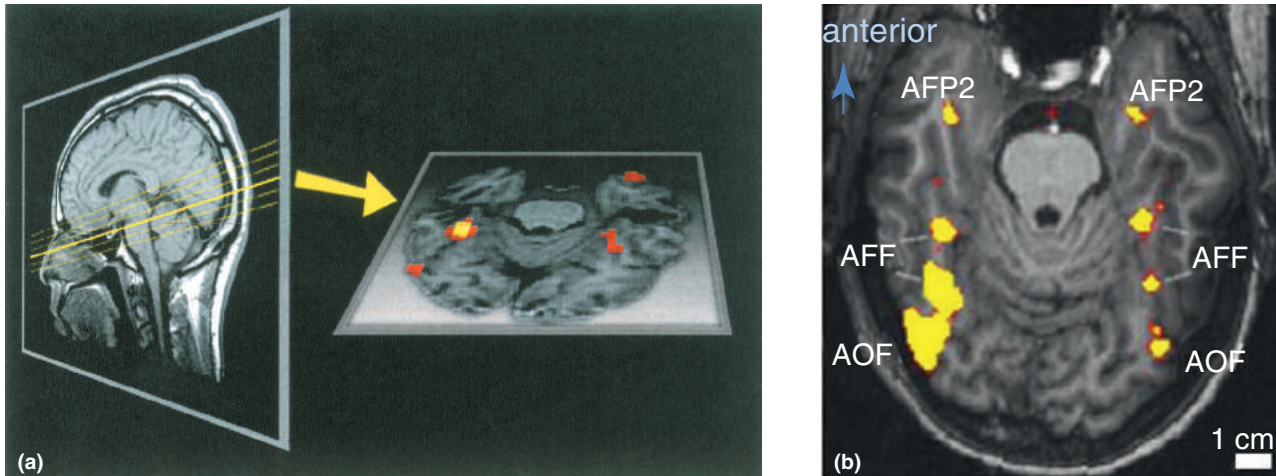
(a)

Figura A
Área fusiforme das faces (AFF) de Nancy; AOF, área occipital das faces.
(Fonte: cortesia de N. Kanwisher.)

área IT seguem para estruturas do lobo temporal, envolvidas no aprendizado e na memória; a própria área IT pode ser importante tanto para a percepção visual quanto para a memória visual. O reconhecimento de um objeto claramente envolve uma combinação ou comparação de informações sensoriais que chegam com informações armazenadas.

Um dos achados mais intrigantes no que tange à área IT, conforme observado inicialmente por Charles Gross e colaboradores, então na Universidade de Princeton, é que uma pequena porcentagem de neurônios IT nos macacos responde fortemente a objetos surpreendentemente complexos, como figuras de faces. Essas células também podem responder a estímulos que não são faces, porém são as faces que produzem uma resposta especialmente vigorosa, algumas delas sendo estímulos mais efetivos do que outras.

Estudos do encéfalo humano usando IRMf parecem consistentes com os achados em macacos. Nancy Kanwisher e colaboradores, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), descobriram que há uma área no encéfalo humano que é mais responsiva a faces do que a outros estímulos (Quadro 10.3).



▲ FIGURA 10.29

Atividade no cérebro humano provocada por figuras de faces. Utilizando fMRI, a atividade cerebral foi registrada primeiro em resposta a faces e, após, em resposta a outros estímulos (não faces). **(a)** Na seção horizontal do encéfalo à direita, a área em vermelho e amarelo no lado esquerdo e a área simétrica em vermelho no lado direito, conhecida como área fusiforme das faces, mostram respostas significativamente maiores a faces. **(b)** Em estudos mais recentes, técnicas modificadas mostraram múltiplas áreas seletivas para faces, incluindo a área occipital das faces (AOF), a região anterior 2 das faces (AFP2, do inglês, *anterior face patch 2*) e a área fusiforme das faces (AFF). (Fonte: parte a, cortesia dos Drs. I. Gauthier, J.C. Gore e M. Tarr; parte b, cortesia de Weiner e Grill-Spector, 2012.)

Essa área está localizada no giro fusiforme e veio a ser chamada de *área fusiforme de faces* (Figura 10.29a). Poderia essa área desempenhar um papel especial na capacidade de reconhecer faces, que são de grande significado comportamental para os seres humanos? A descoberta de que há células com seletividade para faces e da existência da área fusiforme de faces motivou muito interesse, em parte devido à existência de uma síndrome denominada *prosopagnosia* – dificuldade em reconhecer faces, embora a visão seja, no mais, normal. Essa síndrome rara geralmente resulta de um AVE e está associada com lesão ao córtex visual extraestriatal, talvez incluindo a área fusiforme de faces.

Experimentos mais recentes revelaram que há, na verdade, cerca de meia dúzia de áreas no córtex dentro e próximo à área IT, as quais são principalmente sensíveis a faces, e neurônios em cada região apresentam distintos graus de sensibilidade à identificação de faces (Maria *versus* Suzana) e de outros atributos, como o lado da cabeça que é visto (esquerda, direita, de frente, por detrás) (Figura 10.29b). A implicação é de que múltiplas áreas visuais, incluindo porções da área IT, possam compor um sistema de áreas especializadas no reconhecimento facial. Em outros estudos de imagens do encéfalo humano, descobriu-se grupos de segmentos de regiões do encéfalo envolvidos em representações de cores e de objetos biológicos.

DOS NEURÔNIOS À PERCEPÇÃO

A *percepção* visual – a tarefa de identificar e atribuir significado a objetos no espaço – evidentemente requer a ação coordenada de muitos neurônios corticais. Contudo, quais neurônios em quais áreas corticais são responsáveis por aquilo que percebemos? Como é integrada a atividade simultânea de neurônios corticais bastante separados, e onde essa integração ocorre? A pesquisa em neurociências está apenas começando a abordar essas questões desafiadoras.

Algumas vezes, entretanto, observações básicas sobre os campos receptivos podem nos dar uma ideia acerca de como nós percebemos (Quadro 10.4).

Hierarquia dos Campos Receptivos e Percepção

Comparando as propriedades dos campos receptivos de neurônios em diferentes pontos do sistema visual, podemos ter alguma noção acerca das bases da percepção. Os campos receptivos dos fotorreceptores são simplesmente pequenos segmentos na retina, ao passo que aqueles das células ganglionares da retina têm uma estrutura organizada em centro-periferia. As células ganglionares são sensíveis a variáveis, como contraste e comprimento de onda da luz. No córtex estriado, encontramos campos receptivos simples e complexos que têm diversas novas propriedades, incluindo seletividade de orientação e binocularidade. Vimos que, em áreas corticais extraestriatais, as células respondem seletivamente a formas mais complexas, movimento de objetos e mesmo a faces. Parece que o sistema visual consiste em uma hierarquia de áreas nas quais os campos receptivos se tornam progressivamente maiores e mais complexos, na medida em que nos movemos para além de V1 (Figura 10.30). Talvez nossa percepção de objetos específicos se baseie na excitação de um pequeno número de neurônios especializados em alguma última área perceptiva adicional, que ainda não foi identificada. Será que o fato de uma pessoa ser capaz de reconhecer sua avó se baseia nas respostas de 5 ou 10 células com propriedades de campos receptivos tão altamente refinadas que as células respondem apenas a uma pessoa? A maior aproximação a isso são os neurônios com seletividade de faces na área IT. No entanto, mesmo essas células fascinantes não respondem a apenas uma face.

Embora ainda não esteja de modo algum bem estabelecido, há diversos argumentos contra a ideia de que a percepção se baseie em campos receptivos

Localização do campo receptivo no sistema visual	Estímulo ótimo
Célula ganglionar da retina com centro-ON	 Local cercado por círculo escuro
Célula simples em V1	 Barra de luz alongada
Córtex visual inferotemporal	 Face
?	 Avó

◀ FIGURA 10.30

Uma hierarquia de campos receptivos. Na medida em que seguimos da retina para o córtex visual extraestriatal, os campos receptivos tornam-se maiores e são seletivos para formas mais complexas. Atualmente, parece improvável que a percepção seja baseada em neurônios ainda não descobertos e altamente seletivos para cada objeto que reconhecemos, como nossa avó.



QUADRO 10.4 DE ESPECIAL INTERESSE

A Magia da Visão em 3D

Você provavelmente já viu livros ou cartazes mostrando padrões de marcas ou pontos coloridos que supostamente contêm uma figura em 3D que você poderá ver caso contorça seus olhos da maneira adequada. Entretanto, como é possível vermos três dimensões em um pedaço de papel de duas dimensões? A resposta baseia-se no fato de que nossos dois olhos sempre veem imagens ligeiramente diferentes do mundo, devido à distância entre eles em nossa cabeça. Quanto mais próximos os objetos estiverem de nossa cabeça, maior a diferença entre as duas imagens. Você pode facilmente demonstrar isso para si próprio colocando um dedo apontado para cima diante de seus olhos, em várias distâncias e observando-o alternadamente, com o olho esquerdo ou o olho direito fechado.

Muito tempo antes de sabermos qualquer coisa sobre neurônios binoculares no córtex cerebral, os estereogramas eram uma forma popular de recreação. Duas fotografias eram feitas com lentes separadas por uma distância semelhante àquela dos olhos humanos. Olhando a fotografia à esquerda com o olho esquerdo e a fotografia à direita com o olho direito (e relaxando os músculos oculares ou com um estereoscópio), o encéfalo combina as imagens e interpreta as diferentes vistas como dicas para a distância, fornecendo uma percepção tridimensional (Figura A).

Em 1960, Bela Julesz, trabalhando nos Laboratórios Bell, inventou estereogramas de pontos aleatórios (Figura B). A princípio, essas imagens pareadas de pontos ao acaso são semelhantes aos estereogramas do século XIX. A grande diferença é que o objeto escondido nas imagens não pode ser visto com visão binocular normal. Para ver o objeto em 3D, você deve direcionar seus olhos esquerdo e direito para as imagens à esquerda e à direita. O princípio para a construção das imagens em estéreo é a criação de um fundo de pontos



Figura A
Um estereograma do século XIX. (Fonte: Horibuchi, 1994, p. 38.)

randomicamente espaçados, e, sempre que uma área deve estar mais próxima ou mais distante na imagem fundida, os pontos mostrados para um olho são deslocados horizontalmente em relação àqueles do outro olho. Imagine-se olhando para um cartão branco coberto com pontos pretos distribuídos ao acaso enquanto o segura em frente a um grande pedaço de papel branco coberto com pontos similares. Se você olhar com um olho fechado e depois com o outro olho fechado, os pontos no cartão se deslocarão horizontalmente mais do que aqueles no papel que está distante, sendo o “fundo”. O par de imagens em estéreo captura essa diferença de pontos de vista e apaga qualquer outra indicação de que há um quadrado em frente, como as bordas do cartão. Estereogramas de pontos ao acaso chocaram muitos cientistas, porque, em 1960, acreditava-se que a profundidade era percebida apenas após as imagens em cada olho terem sido reconhecidas separadamente.

extremamente seletivos, como esses das “células-avó”. Primeiro, registros têm sido feitos da maioria das regiões do cérebro do macaco, mas não há evidências de que uma parte do córtex tenha células direcionadas a cada um dos milhões de objetos que nós todos reconhecemos. Segundo, uma seletividade tão grande parece ir contra o princípio geral de ajuste amplo associado ao sistema nervoso. Os fotorreceptores respondem a uma ampla gama de comprimentos de onda; as células simples respondem a muitas orientações; as células em MT respondem ao movimento em um certo número de sentidos; e as células que respondem a faces normalmente respondem a muitas faces. Além disso, as células seletivas para uma propriedade – orientação, cor, ou outra – são sempre sensíveis também a outras propriedades. Por exemplo, podemos enfatizar a seletividade de orientação de neurônios V1 e o modo pelo qual isso pode estar relacionado à percepção de forma, negligenciando o fato de que as mesmas células podem responder seletivamente a tamanho, sentido do movimento, e assim por diante. Finalmente, pode ser muito “arriscado” para o sistema nervoso apoiar-se em uma extrema seletividade. Um golpe na cabeça

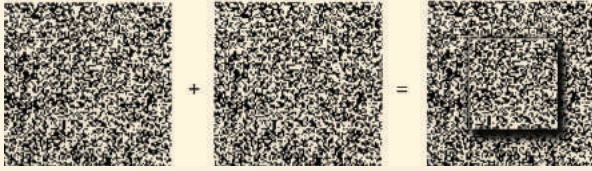


Figura B

Um estereograma de pontos randomicamente espaçados e a percepção que resulta da fusão binocular das imagens. (Fonte: Julesz, 1971, p. 21.)

Nos anos 1970, Christopher Tyler, do Instituto de Pesquisa do Olho Smith-Kettlewell, criou autoestereogramas. Um autoestereograma é uma única imagem que, quando vista de forma adequada, permite a percepção de objetos em 3D (Figura C). Os autoestereogramas coloridos e, às vezes, frustrantes que você vê em livros têm base em uma velha ilusão, denominada *efeito papel de parede*. Se você olhar para um papel de parede que contenha um padrão repetitivo, você pode cruzar (ou divergir) seus olhos e ver uma parte do padrão com um olho e o próximo ciclo com o outro olho. O efeito faz o papel de parede parecer estar mais próximo (ou mais distante). Em um autoestereograma, o efeito papel de parede é combinado com estereogramas de pontos. Para ver o crânio em 3D na Figura C, você deve relaxar os músculos oculares, de modo que o olho esquerdo olhe para o ponto no topo da figura à esquerda e o olho direito para o ponto à direita. Você saberá que está conseguindo fazer isso quando ver três pontos no topo da imagem. Relaxe, continue olhando, e a figura tornar-se-á visível.

Uma das coisas fascinantes sobre os estereogramas é que você frequentemente deve olhá-los por dezenas de se-

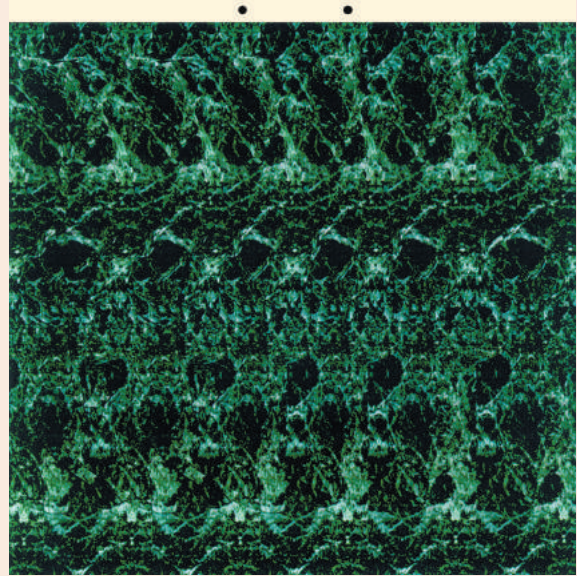


Figura C

Um autoestereograma. (Fonte: Horibuchi, 1994, p. 54.)

gundos ou mesmo minutos, enquanto seus olhos tornam-se “adequadamente” desalinhados e seu córtex visual “percebe” a correspondência entre o que é visto pelo olho direito e pelo esquerdo. Não sabemos o que está acontecendo no cérebro durante esse período, mas presume-se que envolva a ativação de neurônios binoculares no córtex visual.

poderia matar todas as cinco células-avó, e em um instante perderíamos a capacidade de reconhecê-la. Falaremos mais acerca da robustez do reconhecimento quando estudarmos o aprendizado e a memória nos Capítulos 24 e 25.

Processamento em Paralelo e Percepção

Se não contamos com as células-avó, como funciona a percepção? Uma hipótese alternativa é formulada considerando-se a observação de que o processamento em paralelo é utilizado em todo o sistema visual (e em outros sistemas do encéfalo). Encontramos o processamento em paralelo no Capítulo 9, quando discutimos células ganglionares dos tipos ON e OFF e M e P. Neste capítulo, vimos três canais paralelos que atingem V1. Indo além de V1, estão os fluxos de processamento dorsal e ventral, e as diferentes áreas relacionadas a esses dois fluxos apresentam uma inclinação, ou especialização, para várias propriedades dos estímulos. Talvez o encéfalo utilize um princípio de “divisão de trabalho” para a percepção. Dentro de uma dada área cortical, muitas células com ajustes amplos podem servir para representar características dos

objetos. Em uma escala mais ampla, um grupo de áreas corticais pode contribuir para a percepção, algumas dessas áreas estando envolvidas mais com cor ou forma, outras mais com movimento. Em outras palavras, a percepção pode ser melhor comparada como o som produzido por uma orquestra de áreas visuais, cada uma com diferentes papéis, do que com o som produzido por um único músico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, delineamos a organização da via sensorial do olho ao tálamo e daí ao córtex. Vimos que a visão, na verdade, envolve a percepção de numerosas propriedades distintas dos objetos – incluindo cor, forma e movimento – e essas propriedades são processadas em paralelo por diferentes células do sistema visual. Esse processamento de informação evidentemente requer uma segregação estrita dos sinais de entrada no tálamo, alguma convergência limitada de informação no córtex estriado e, por fim, uma divergência maciça de informação, à medida que esta passa para áreas corticais superiores. A natureza da forma distribuída do processamento cortical da informação visual é enfatizada quando se considera que os sinais de saída em 1 milhão de células ganglionares podem recrutar a atividade de bem mais de 1 bilhão de neurônios corticais nos lobos occipital, parietal e temporal! De alguma maneira, essa atividade cortical distribuída se combina para formar uma percepção única, sem costuras, do mundo visual.

Preste atenção às lições aprendidas com o sistema visual. Como veremos em capítulos posteriores, os princípios básicos de organização desse sistema – processamento em paralelo, mapeamento topográfico de superfícies sensoriais, relés sinápticos no tálamo dorsal, módulos corticais e múltiplas representações corticais – são também características dos sistemas sensoriais dedicados à audição e ao tato.



PALAVRAS-CHAVE

A Projeção Retinofugal

projeção retinofugal (p. 333)
nervo óptico (p. 333)
quiasma óptico (p. 333)
decussação (p. 334)
tracto óptico (p. 334)
hemicampo visual (p. 334)
campo visual binocular (p. 334)
núcleo geniculado lateral (NGL) (p. 335)
radiação óptica (p. 335)
colículo superior (p. 337)
tectó óptico (p. 338)
projeção retinotectal (p. 338)

O Núcleo Geniculado Lateral

camada magnocelular do NGL (p. 339)
camada parvocelular do NGL (p. 339)
camada coniocelular do NGL (p. 340)

Anatomia do Córtex Estriado

córtex visual primário (p. 341)
área 17 (p. 341)
V1 (p. 341)
córtex estriado (p. 341)
retinotopia (p. 342)
coluna de dominância ocular (p. 347)

bolha de citocromo oxidase (p. 347)

Fisiologia do Córtex Estriado

campo receptivo binocular (p. 348)
seletividade de orientação (p. 349)
coluna de orientação (p. 349)
seletividade de sentido (p. 350)
célula simples (p. 352)
célula complexa (p. 352)
módulo cortical (p. 356)

Para Além do Córtex Estriado

área MT (p. 357)
área V4 (p. 359)
área IT (p. 360)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Após um feio acidente de bicicleta, você fica perturbado ao descobrir que não consegue ver coisa alguma no campo visual esquerdo. Onde foi lesionada a via retinofugal?
2. Qual a origem da maior parte dos sinais de entrada para o NGL *esquerdo*?
3. Parte do núcleo geniculado lateral foi lesionada. Você não consegue mais perceber movimento no campo visual direito de seu olho direito. Qual(is) camada(s) de qual NGL provavelmente tenha(m) sido lesionada(s)?
4. Liste a cadeia de conexões que liga um cone na retina a uma célula de uma bolha no córtex estriado. Há mais de uma via pela qual os cones se conectam à célula da bolha?
5. O que significa dizermos que há um mapa do mundo visual no córtex estriado?
6. O que é o processamento em paralelo no sistema visual? Dê dois exemplos.
7. Se uma criança nasce estrábica, e essa condição não é corrigida antes dos 10 anos, a percepção de profundidade binocular é perdida para sempre. Isso se explica por uma modificação na circuitaria do sistema visual. A partir de seu conhecimento do sistema visual central, onde você acha que a circuitaria foi modificada?
8. Quais camadas do córtex estriado enviam eferentes para outras áreas visuais corticais?
9. Quais novas propriedades de campo receptivo são observadas no córtex estriado e em outras áreas corticais que não estão presentes na retina ou no NGL?
10. Que tipo de experimento você poderia realizar para investigar a relação entre percepção visual e atividade neural no córtex visual?



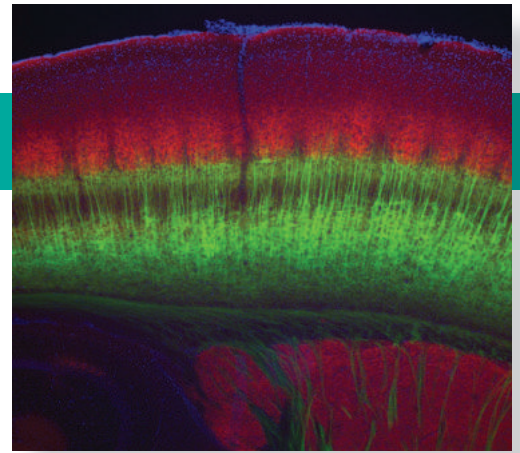
LEITURAS ADICIONAIS

- De Haan EHF, Cowey A. 2011. On the usefulness of “what” and “where” pathways in vision. *Trends in Cognitive Science* 15:460-466.
- Gegenfurtner KR. 2003. Cortical mechanisms of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience* 4:563-572.
- Grill-Spector K, Malach R. 2004. The human visual cortex. *Annual Reviews of Neuroscience* 27:649-677.
- Hendry SHC, Reid RC. 2000. The koniocellular pathway in primate vision. *Annual Reviews of Neuroscience* 23:127-153.
- Kreiman G. 2007. Single unit approaches to human vision and memory. *Current Opinion in Neurobiology* 17:471-475.
- Milner AD, Goodale MA. 2008. Two visual systems reviewed. *Neuropsychologia* 46:774-785.
- Nasso JJ, Callaway EM. 2009. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience* 10:360-372.
- Sherman SM. 2012. Thalamocortical interactions. *Current Opinion in Neurobiology* 22:575-579.
- Tsao DY, Moeller S, Freiwald W. 2008. Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proceedings of the National Academy of Science* 49:19514-19519.
- Zeki S. 2003. Improbable areas in the visual brain. *Trends in Neuroscience* 26:23-26.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 11

Os Sistemas Auditivo e Vestibular



INTRODUÇÃO

A NATUREZA DO SOM

QUADRO 11.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Ultrassom e Infrassom

A ESTRUTURA DO SISTEMA AUDITIVO

O OUVIDO MÉDIO

- Componentes do Ouvido Médio
- Amplificação da Força do Som pelos Ossículos
- O Reflexo de Atenuação

O OUVIDO INTERNO

- Anatomia da Cóclea
- Fisiologia da Cóclea

A Resposta da Membrana Basilar ao Som
O Órgão de Corti e as Estruturas Associadas

QUADRO 11.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Que os Surdos Ouçam: Implantes Cocleares

A Transdução pelas Células Ciliadas
As Células Ciliadas e os Axônios do Nervo Coclear
A Amplificação pelas Células Ciliadas Externas

QUADRO 11.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Audição com Ouvidos Barulhentos

PROCESSOS AUDITIVOS CENTRAIS

- A Anatomia das Vias Auditivas
- Propriedades das Respostas dos Neurônios na Via Auditiva

CODIFICAÇÃO DA INTENSIDADE E DA FREQUÊNCIA DO SOM

- Intensidade do Estímulo
- Frequência do Estímulo, Tonotopia e Sincronia de Fase
 - Tonotopia*
 - Sincronia de Fase*

QUADRO 11.4 A ROTA DA DESCOBERTA: Captura do Ritmo, por Donata Oertel

MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO DO SOM

- A Localização do Som no Plano Horizontal
 - A Sensibilidade dos Neurônios Binauriculares à Localização do Som*
- A Localização do Som no Plano Vertical

CÓRTEX AUDITIVO

- Propriedades das Respostas Neurais
 - QUADRO 11.5 DE ESPECIAL INTERESSE:** Como Funciona o Córtex Auditivo? Pergunte a um Especialista
- Os Efeitos de Lesões e Ablações do Córtex Auditivo
 - QUADRO 11.6 DE ESPECIAL INTERESSE:** Distúrbios Auditivos e Seus Tratamentos

O SISTEMA VESTIBULAR

- O Labirinto Vestibular
- Os Órgãos Otolíticos
- Os Ductos Semicirculares
- Vias Vestibulares Centrais e Reflexos Vestibulares
 - O Reflexo Vestíbulo-Ocular (RVO)*
- Patologia do Sistema Vestibular

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Neste capítulo, descreveremos dois sistemas sensoriais que têm funções muito diferentes, mas surpreendentes similaridades quanto à estrutura e ao mecanismo: o sentido da **audição** e o sentido do equilíbrio, fornecidos pelo **sistema vestibular**. A audição é uma parte vívida de nossa vida consciente, ao passo que o equilíbrio é algo que nós utilizamos diariamente, mas raramente pensamos a respeito.

Quando não podemos ver alguma coisa ou alguém, podemos detectar sua presença, identificar a sua origem e até mesmo receber uma mensagem apenas escutando seus sons. Qualquer um que já tenha caminhado por uma floresta em uma área onde existem ursos ou cobras sabe que o som do roçar das folhas pode ser um poderoso estímulo para chamar a atenção. Além da habilidade para detectar e localizar o som, somos capazes, também, de perceber e interpretar suas nuances. Podemos distinguir de imediato o latido de um cão, a voz de um amigo, uma onda do mar quebrando. Como os seres humanos são capazes de produzir uma ampla variedade de sons, bem como de ouvi-los, a linguagem falada e a sua recepção pelo sistema auditivo tornaram-se um meio de comunicação extremamente importante. A audição dos seres humanos tem evoluído além das funções estritamente utilitárias de comunicação e sobrevivência; os músicos, por exemplo, exploram as sensações e emoções provocadas pelo som.

Ao contrário da audição, o sentido do equilíbrio é um processo estritamente pessoal e internalizado. O sistema vestibular informa ao nosso sistema nervoso onde estão nossa cabeça e corpo e como estão se movimentando. Essa informação é utilizada, sem esforço consciente, para controlar as contrações musculares que mantêm o nosso corpo, ou posicionam-no, aonde nós queiramos ficar, a fim de nos orientar quando algo nos desloca e mover nossos olhos para que o mundo visual esteja fixo em nossas retinas, mesmo enquanto nossa cabeça se movimenta.

Neste capítulo, estudaremos os mecanismos que, no ouvido e no encéfalo, fazem a transdução do som do meio ambiente em sinais neurais significativos e dos movimentos de nossa cabeça em informação acerca de onde estamos. Veremos que essas transformações são realizadas em etapas, em vez de todas de uma única vez. No ouvido interno, as respostas neurais são geradas por receptores auditivos, a partir da energia mecânica do som, e pelos receptores vestibulares, a partir das inclinações e rotações da cabeça. Em etapas subsequentes no tronco encefálico e no tálamo, ocorre a integração da sinalização dos receptores antes de alcançar, por fim, os córtices auditivo e vestibular. Ao examinar as propriedades das respostas dos neurônios em vários pontos do sistema, passaremos a compreender a relação entre a atividade neural e a nossa percepção de som e equilíbrio.

A NATUREZA DO SOM

Os sons são variações audíveis na pressão do ar. Quase todas as coisas que possam mover moléculas do ar podem gerar um som, incluindo as pregas vocais da laringe humana, a vibração de uma corda na guitarra e a explosão de fogos de artifício. Quando um objeto se move em uma direção, um trecho de ar é comprimido, aumentando a densidade das moléculas. De maneira recíproca, o ar fica rarefeito (menos denso) quando o objeto se afasta. Isso é particularmente fácil de visualizar no caso de um alto-falante estéreo, no qual um cone de papel ligado a um magneto vibra para dentro e para fora, rarefazendo e comprimindo o ar de forma alternada (Figura 11.1). Essas mudanças na pressão do ar são transmitidas, distanciando-se do alto-falante na velocidade do som, a qual é aproximadamente 343 m/s para o ar à temperatura ambiente.

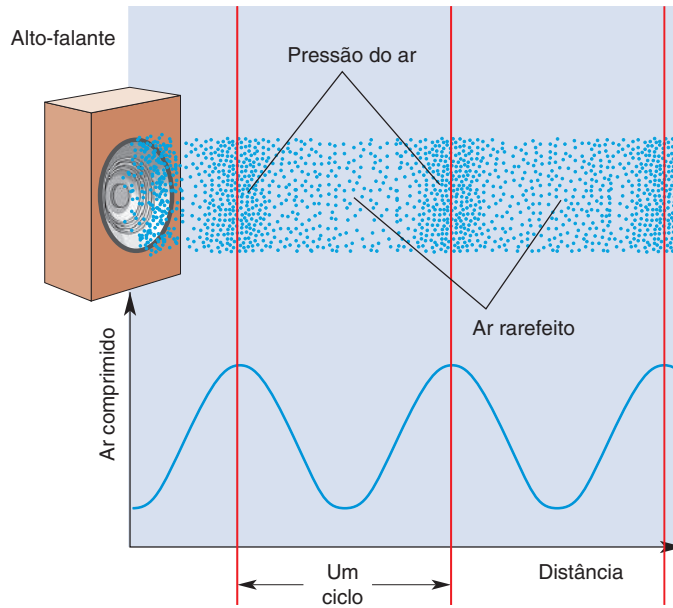


FIGURA 11.1

A produção do som pelas variações na pressão do ar. Quando o cone de papel de um alto-falante é empurrado para fora, ele comprime o ar; quando o cone é puxado para dentro, ele rarefaz o ar. Se os movimentos para dentro e para fora são rítmicos, ocorrerá também uma variação rítmica na pressão do ar, como é mostrado no gráfico. A distância entre os sucessivos trechos de ar comprimido (alta pressão) é um ciclo de som (indicado pelas linhas verticais). A onda sonora propaga-se, distanciando-se do alto-falante na velocidade do som. A linha azul é um gráfico da pressão do ar versus distância.

Muitas fontes de som, como cordas vibrando ou um alto-falante reproduzindo o som de um instrumento de cordas, produzem variações periódicas na pressão do ar. A **frequência** do som é o número de trechos de ar comprimidos ou rarefeitos que passam pelos nossos ouvidos a cada segundo. Um ciclo de som é a distância entre trechos comprimidos sucessivos; a frequência do som, expressa em unidades chamadas de **hertz (Hz)**, é o número de ciclos por segundo. Como a propagação de todas as ondas sonoras ocorre na mesma velocidade, as ondas sonoras de alta frequência têm mais regiões comprimidas e rarefeitas em um determinado espaço do que as ondas de baixa frequência (Figura 11.2a).

Nosso sistema auditivo pode responder a ondas de pressão dentro da faixa detectável de 20 a 20.000 Hz (embora essa faixa audível diminua significativamente com a idade e com a exposição a ruídos, principalmente no limite das

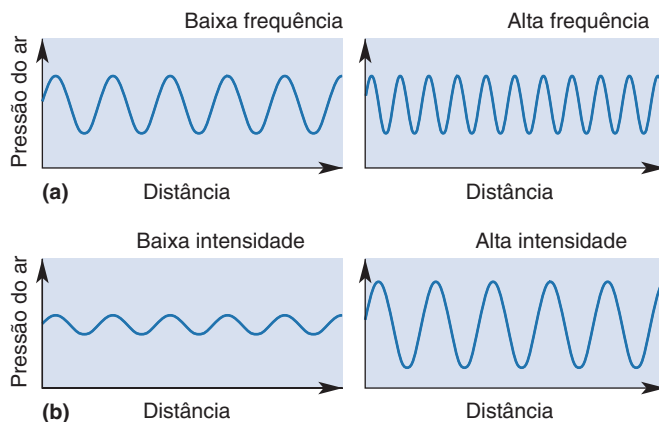


FIGURA 11.2

A frequência e a intensidade das ondas sonoras. Cada gráfico representa a pressão do ar em relação à distância para sons de frequência ou de intensidade constantes. Observe que o eixo de X também representa tempo, já que a velocidade do som é constante. (a) Frequência é o número de ondas sonoras por unidade de tempo ou distância. Nós percebemos sons de alta frequência como sons mais agudos. (b) Intensidade é a diferença de pressão do ar entre os picos e os vales das ondas sonoras. Nós percebemos sons de alta intensidade como sons de maior volume, ou mais barulhentos.

frequências mais altas). A percepção do som, ou **tom**, como agudo ou grave é determinado pela frequência. Para entender a frequência, considere que uma nota grave (baixa) de um órgão de igreja, capaz de fazer tremer a sala, é de aproximadamente 20 Hz, e uma nota aguda (alta) de um flautim, que nos parece “perfurar os tímpanos”, é de aproximadamente 10.000 Hz. Embora os seres humanos sejam capazes de ouvir uma faixa ampla de frequências, existem ondas sonoras de frequências altas e baixas que nossos ouvidos não conseguem ouvir, assim como existem ondas eletromagnéticas da luz que nossos olhos não podem ver (Quadro 11.1).

Outra importante propriedade de uma onda sonora é a sua **intensidade**, ou amplitude, a qual é a diferença de pressão entre os trechos de ar rarefeitos e comprimidos (Figura 11.2b). A intensidade de som determina o **volume** que nós percebemos; sons altos, ou de maior volume, têm maiores intensidades. A faixa de intensidade para a qual o ouvido humano é sensível é surpreendente: a intensidade do som mais alto, que não lesione nossos ouvidos, é aproximadamente 1 trilhão de vezes maior do que a intensidade do som mais baixo que pode ser ouvido. Se o nosso sistema auditivo fosse um pouco mais sensível, seríamos capazes de ouvir o zumbido constante dos movimentos aleatórios das moléculas do ar.

Na verdade, os sons raramente consistem em ondas sonoras periódicas simples de apenas uma frequência e uma intensidade. É a combinação simultânea de ondas sonoras de distintas frequências e de diferentes intensidades que dá qualidades tonais peculiares aos sons dos diferentes instrumentos musicais e da voz humana.



QUADRO 11.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Ultrassom e Infrassom

A maioria das pessoas está familiarizada com o *ultrassom* (som acima do limite de 20 kHz da nossa audição), devido às suas aplicações cotidianas, desde limpadores ultrassônicos até exames médicos de imagens. Muitos animais são capazes de escutar essas altas frequências. Por exemplo, os apitos para cães funcionam porque esses animais podem ouvir até cerca de 45 kHz. Alguns morcegos vocalizam em frequências acima de 100 kHz e podem, portanto, escutar os ecos de seus chamados para localizar objetos (ver Quadro 11.5). Alguns peixes da família das savelhas e dos arenques detectam sons tão agudos quanto 180 kHz, permitindo-os ouvir o ultrassom da ecolocalização gerada pelos golfinhos que são seus predadores. Obviamente, os golfinhos também são capazes de ouvir seus próprios chamados ultrassônicos. Da mesma forma, as mariposas noturnas podem ouvir o ultrassom dos morcegos famintos, o que as permite escaparem de seus predadores.

Infrassom é o som com frequências inferiores às que os seres humanos podem ouvir, abaixo de aproximadamente 20 Hz. Alguns animais podem ouvir frequências infrassônicas; um exemplo é o elefante, que pode detectar tons de 15 Hz, inaudíveis pelos seres humanos. As baleias produzem sons de baixa frequência, que são considerados um meio de comunicação para distâncias de muitos quilômetros. Vibrações de baixa frequência também são produzidas pelo subsolo e acredita-se que alguns animais possam sentir um terremoto iminente por ouvir esses sons.

Embora comumente não possamos ouvir frequências muito baixas com nossos ouvidos, elas estão presentes em nosso meio e podemos senti-las algumas vezes como vibrações com o nosso sistema somatossensorial (ver Capítulo 12). O infrassom é produzido por aparelhos, como condicionadores de ar, aquecedores de água, aeronaves e automóveis, podendo provocar efeitos subconscientes desagradáveis. Ainda que o infrassom intenso dessas máquinas não ocasione perda de audição, ele pode causar tontura, náusea e cefaleia. Muitos carros produzem som de baixa frequência em rodovias de alta velocidade, deixando pessoas sensíveis com cinetose, doença do movimento. Em níveis muito altos, o som de baixa frequência pode produzir ressonâncias nas cavidades corporais, como o tórax e o estômago, o que pode prejudicar órgãos internos.

Além dos equipamentos mecânicos, nosso corpo também gera som de baixa frequência inaudível. Quando os músculos mudam seu comprimento, cada fibra vibra, produzindo som de baixa intensidade à aproximadamente 25 Hz. Apesar de, em geral, não podermos ouvir esses sons, você pode demonstrá-los para si, colocando cuidadosamente seus polegares sobre seus ouvidos e cerrando os punhos de cada mão. À medida que você for fechando a mão, poderá ouvir um ressoo baixo, produzido pela contração dos músculos de seu antebraço. Outros músculos, incluindo o seu coração, produzem sons inaudíveis em frequências próximas a 20 Hz.

A ESTRUTURA DO SISTEMA AUDITIVO

Antes de estudarmos como as variações na pressão do ar são traduzidas em atividade neural, examinaremos rapidamente a estrutura do sistema auditivo. Os componentes do ouvido (ou orelha) são mostrados na Figura 11.3. A porção visível do ouvido consiste basicamente em cartilagem coberta por pele, formando um tipo de funil, chamado de **pavilhão** do ouvido, que permite capturar o som oriundo de uma extensa área. A forma do pavilhão nos torna mais sensíveis aos sons que chegam de frente do que de trás. As eminências e depressões do pavilhão assumem um papel na localização dos sons, como discutiremos mais adiante neste capítulo. Nos seres humanos, o pavilhão tem uma posição mais ou menos fixa, mas os animais, como gatos e cavalos, possuem controle muscular considerável sobre a posição de seu pavilhão e podem orientá-lo em direção a uma fonte de som.

A entrada para o ouvido interno (ou orelha interna) é chamada de **meato acústico externo** e estende-se cerca de 2,5 cm para o lado interno do crânio até terminar na **membrana timpânica**, também conhecida como *tímpano*. Conectada à superfície medial da membrana timpânica, está uma série de ossos, chamados de **ossículos** (do latim para “pequenos ossos”; os ossículos são, de fato, os menores ossos do corpo). Localizados em uma pequena câmara preenchida de ar, os ossículos transferem os movimentos da membrana timpânica para uma segunda membrana que cobre um orifício no osso do crânio, chamado de **janela oval**. Atrás da janela oval, está a **cóclea** preenchida por fluido, a qual contém o mecanismo que transforma o movimento físico da membrana da janela oval em uma resposta neural. Assim, os primeiros estágios da via auditiva seguem basicamente uma sequência como esta:

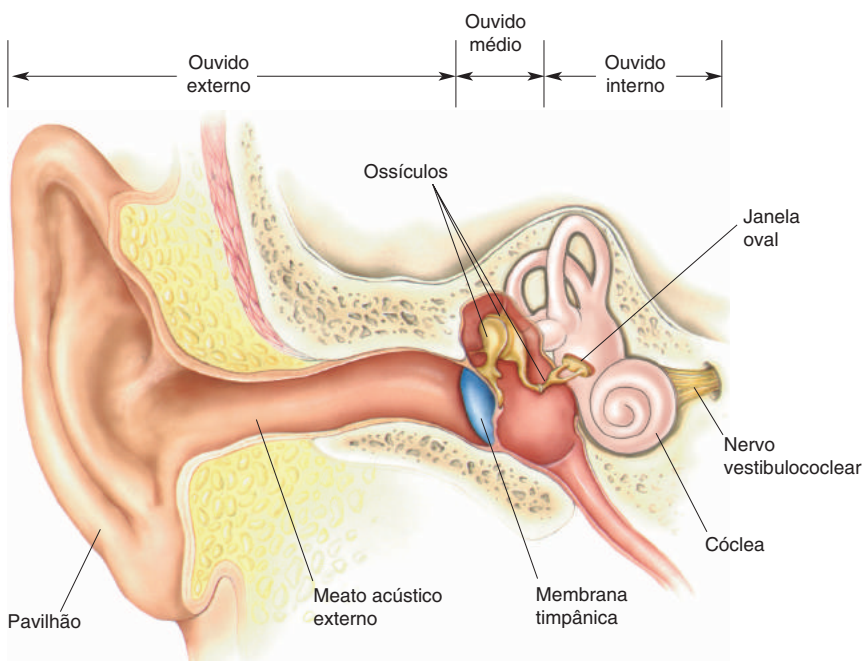
A onda sonora move a membrana timpânica. →

A membrana timpânica move os ossículos. →

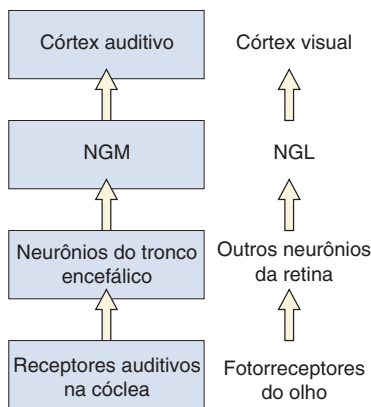
Os ossículos movem a membrana da janela oval. →

O movimento da janela oval move o fluido da cóclea. →

O movimento do fluido na cóclea causa uma resposta nos neurônios sensoriais.



◀ FIGURA 11.3
Os ouvidos externo, médio e interno.



▲ **FIGURA 11.4**
Comparação entre as vias auditiva e visual. A partir dos receptores sensoriais, ambos os sistemas possuem estágios de integração no início da via, um núcleo de retransmissão talâmico e uma projeção ao córtex sensorial.

O pavilhão e todas as estruturas mais internas são consideradas componentes do ouvido, o qual é, convencionalmente, constituído por três principais divisões. As estruturas do pavilhão até a membrana timpânica constituem o **ouvido externo**, a membrana timpânica e os ossículos constituem o **ouvido médio**, e a estrutura medial à janela oval é o **ouvido interno**.

Uma vez que a resposta neural ao som é gerada no ouvido interno, o sinal é transferido para uma série de núcleos no tronco encefálico, onde é processado. A eferência desses núcleos é enviada a um núcleo de retransmissão no tálamo, o **núcleo geniculado medial (NGM)**. Por fim, o NGM projeta-se ao **córtex auditivo primário**, ou **A1**, localizado no lobo temporal. Sob um aspecto, a via auditiva é mais complexa do que a via visual, pois existem mais etapas intermediárias entre os receptores sensoriais e o córtex. Entretanto, os sistemas possuem componentes análogos. Cada um inicia com receptores sensoriais que fazem conexões nas etapas iniciais de integração sináptica (na retina, para a visão, e no tronco encefálico, para a audição), seguindo, assim, a um núcleo de retransmissão talâmico e, então, ao córtex sensorial (Figura 11.4).

O OUVIDO MÉDIO

O ouvido externo direciona o som ao ouvido médio, uma cavidade preenchida com ar, contendo os primeiros elementos que vibram em resposta ao som. No ouvido médio, as variações na pressão do ar são convertidas em movimentos dos ossículos. Nesta seção, exploraremos como o ouvido médio realiza uma transformação essencial da energia sonora.

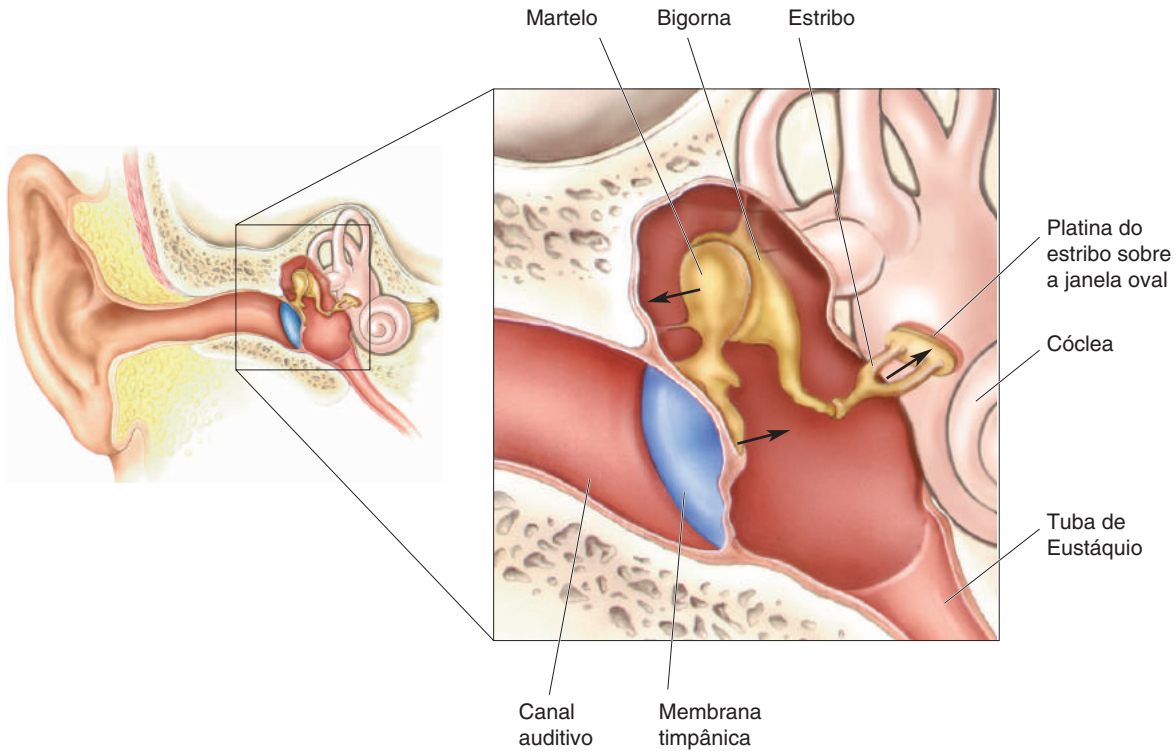
Componentes do Ouvido Médio

As estruturas do ouvido médio são a membrana timpânica, os ossículos e dois músculos pequenos que se ligam aos ossículos. A membrana timpânica tem um formato levemente cônico, com a ponta do cone estendendo-se para dentro da cavidade do ouvido médio. Existem três ossículos, cada um denominado de acordo com um objeto com que se assemelha superficialmente (Figura 11.5). O ossículo ligado à membrana timpânica é o *martelo* (*malleus*), o qual forma uma conexão rígida com a *bigorna* (*incus*). A bigorna forma uma conexão flexível com o *estribo* (*stapes*). A porção basal achatada do estribo, a *platina*, move-se para dentro e para fora, como um pistão, na janela oval. Os movimentos da platina transmitem as vibrações sonoras aos fluidos da cóclea no ouvido interno.

O ar no ouvido médio está em continuidade com o ar nas cavidades nasais através da **tuba** (ou trompa) **de Eustáquio**, embora este tubo esteja normalmente fechado por uma válvula. Quando você está em um avião ascendendo ou em um carro seguindo para o alto de uma montanha, a pressão do ar ambiente diminui. Contudo, enquanto a válvula na tuba de Eustáquio estiver fechada, o ar no ouvido médio permanece na pressão do ar antes de você começar a subir. Pelo fato de a pressão no interior do ouvido médio estar mais alta do que a pressão do ar no exterior, a membrana timpânica protrai, e você sente uma pressão desagradável ou dor no ouvido. Bocejo ou deglutição abrem a tuba de Eustáquio e podem igualar a pressão do ar do ouvido médio à pressão do ar do ambiente, aliviando, assim, a dor. O oposto pode acontecer à medida que você estiver descendo. A pressão do ar exterior será, então, mais alta do que a pressão interna do ouvido médio e a abertura da tuba de Eustáquio poderá, novamente, aliviar o desconforto que você pode sentir.

Amplificação da Força do Som pelos Ossículos

As ondas sonoras movem a membrana timpânica, e os ossículos movem a membrana da janela oval. Por que o ouvido não está arranjado de maneira que



▲ FIGURA 11.5

O ouvido médio. Como as setas indicam, quando a pressão do ar empurra a membrana timpânica, a base do martelo é empurrada para dentro, e o efeito alavanca, realizado pelos ossículos, faz a platina do estribo empurrar a janela oval para dentro. A pressão que empurra a janela oval é maior do que sobre a membrana timpânica, em parte porque a área de superfície da platina do estribo é menor do que a área de superfície da membrana timpânica.

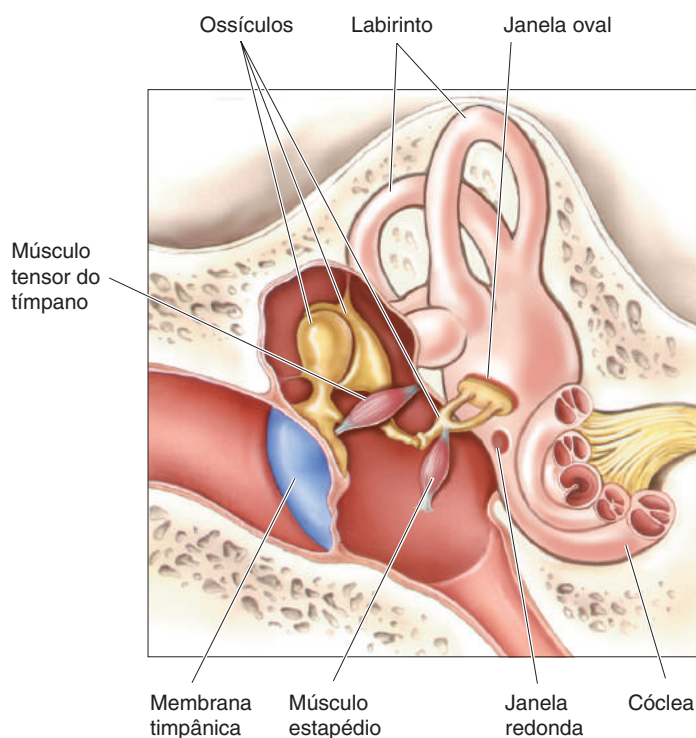
as ondas sonoras movam diretamente a membrana da janela oval? O problema é que a cóclea está preenchida com fluido, e não com ar. Se as ondas sonoras colidissem diretamente sobre a janela oval, a membrana mal se moveria, e quase toda a energia sonora, exceto 0,1%, seria refletida devida à pressão que o fluido coclear exerce contra a janela oval. Se você alguma vez notou quão silencioso é sob a água, teria uma boa ideia de como a água reflete o som vindo de cima. O fluido no ouvido interno resiste muito mais ao movimento do que o ar (i.e., o fluido tem maior inércia), de modo que é necessária uma pressão maior para vibrar o fluido do que vibrar o ar. Os ossículos fornecem essa indispensável amplificação da pressão.

Para compreender o processo, consideremos a definição de pressão. A pressão sobre uma membrana é definida como a força que lhe é imposta dividida pela sua área de superfície. A pressão na janela oval torna-se maior do que a pressão na membrana timpânica se (1) a força sobre a membrana da janela oval for maior do que sobre a membrana timpânica ou se (2) a área de superfície da janela oval for menor do que a área da membrana timpânica. O ouvido médio utiliza ambos os mecanismos. Ele aumenta a pressão na janela oval pela alteração tanto da força como da área da superfície. A força na janela oval é maior porque os ossículos atuam como alavancas. O som causa grandes movimentos da membrana timpânica, os quais são transformados em vibrações menores, porém mais fortes, da janela oval. Além disso, a área de superfície da janela oval é muito menor do que a da membrana timpânica. Esses fatores combinados tornam a pressão sobre a janela oval cerca de 20 vezes maior do que sobre a membrana timpânica, e esse aumento é suficiente para mover o fluido no ouvido interno.

O Reflexo de Atenuação

Os dois músculos ligados aos ossículos têm um efeito significativo sobre a transmissão do som ao ouvido interno. O *músculo tensor do tímpano* está ancorado por uma extremidade ao osso da cavidade do ouvido médio e, pela outra extremidade, está ligado ao martelo (Figura 11.6). O *músculo estapédio* também se estende desde o ponto de sua fixação no osso até onde se liga ao estribo. Quando esses músculos se contraem, a cadeia de ossículos torna-se muito mais rígida e a condução do som ao ouvido interno fica muito diminuída. O início de um som barulhento dispara uma resposta neural que faz esses músculos se contraírem, uma resposta chamada de **reflexo de atenuação**. A atenuação do som é muito maior para frequências baixas do que para frequências altas.

Uma série de funções tem sido proposta para esse reflexo. Uma função pode ser a de adaptar o ouvido ao som contínuo de alta intensidade. Os sons de maior volume, que de outro modo saturariam a resposta dos receptores no ouvido interno, podem ser reduzidos a um nível de baixa saturação pelo reflexo de atenuação, aumentando, assim, a faixa dinâmica em que podemos escutar. O reflexo de atenuação também protege o ouvido interno de sons barulhentos que poderiam o danificar. Infelizmente, o reflexo tem um retardo de 50 a 100 ms em relação ao momento em que o som alcança o ouvido, não oferecendo, assim, muita proteção aos sons repentinos muito intensos; o dano já pode ter ocorrido quando os músculos se contraírem. Essa é a razão pela qual, apesar dos melhores esforços de seu reflexo de atenuação, uma forte explosão ainda pode danificar a sua cóclea. Como o reflexo de atenuação suprime mais as frequências baixas do que as altas, isso facilita o discernimento dos sons de alta frequência em um ambiente repleto de ruídos de baixa frequência. Essa capacidade nos permite compreender a fala mais facilmente em um ambiente barulhento do que seríamos capazes sem o reflexo. Considera-se que o reflexo de atenuação também está ativado quando falamos, de modo que não ouvimos a nossa própria voz tão alta quanto ouviríamos sem esse reflexo.



► FIGURA 11.6

Os ouvidos médio e interno. O músculo estapédio e o tensor do tímpano estão ligados por uma extremidade à parede do ouvido médio e, pela outra, aos ossículos.

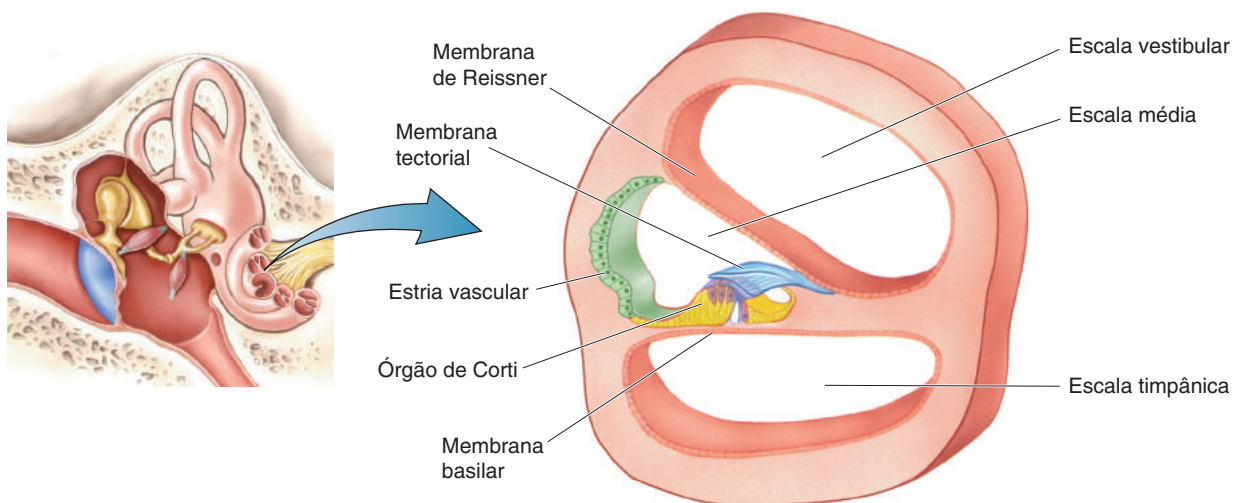
O OUVIDO INTERNO

Embora considerado como parte do ouvido, nem todo o ouvido interno está relacionado com a audição. O ouvido interno é constituído pela cóclea, que é parte do sistema auditivo, e pelo labirinto, que não faz parte desse sistema. O labirinto é uma parte importante do *sistema vestibular*, o qual auxilia a manter o equilíbrio corporal. O sistema vestibular será discutido mais adiante neste capítulo. Agora, estamos interessados somente na cóclea e no papel que esta assume na transformação do som em um sinal neural.

Anatomia da Cóclea

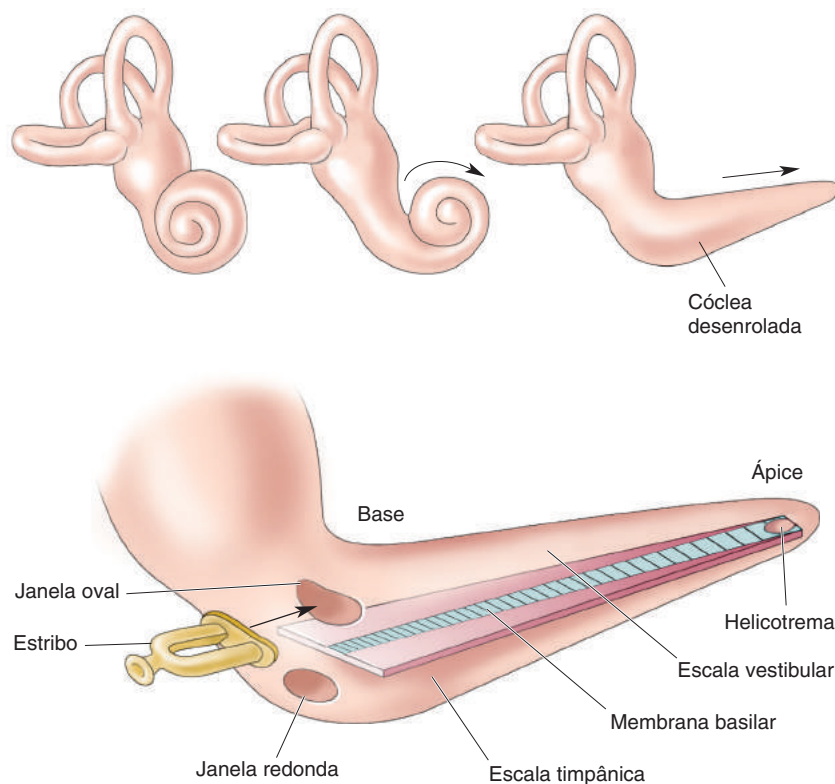
A cóclea (do latim para “caracol”) tem uma forma em espiral que lembra uma concha de caracol. A Figura 11.6 mostra a cóclea seccionada ao meio. A estrutura da cóclea pode ser representada por um canudinho de beber enrolado por duas voltas e meia a três voltas ao redor da ponta de um lápis. Na cóclea, o tubo oco (representado pelo canudo) tem paredes constituídas por osso. O pilar central da cóclea (representado pela ponta do lápis) é uma estrutura óssea cônica. As dimensões reais são muito menores do que o modelo canudo e lápis; o tubo oco da cóclea tem aproximadamente 32 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro. A cóclea humana enrolada é aproximadamente do tamanho de uma ervilha. Na base da cóclea, existem dois orifícios cobertos por membrana: a janela oval, a qual vimos que está abaixo da platina do estribo, e a **janela redonda**.

Com a cóclea cortada em secção transversal, podemos ver que o tubo está dividido em três câmaras preenchidas por fluido: a *escala vestibular*, a *escala média* e a *escala timpânica* (Figura 11.7). As três escalas se dispõem ao redor da porção interna da cóclea como uma escada em espiral. A *membrana de Reissner* separa a escala vestibular da escala média, e a **membrana basilar** separa a escala timpânica da escala média. Apoiado na membrana basilar está o **órgão de Corti**, o qual contém as células receptoras auditivas; suspensa sobre esse órgão está a **membrana tectorial**. No ápice da cóclea, a escala média está fechada, e a escala timpânica tem continuidade com a escala vestibular através de um orifício nas



▲ FIGURA 11.7

As três escalas da cóclea. Vista em secção transversal, a cóclea contém três pequenas câmaras paralelas. Essas câmaras, as escalas, são separadas pela membrana de Reissner e pela membrana basilar. O órgão de Corti, que contém os receptores auditivos, está situado sobre a membrana basilar e coberto pela membrana tectorial.



▲ FIGURA 11.8

A membrana basilar em uma cóclea desenrolada. Embora a cóclea se estreite a partir da base em direção ao ápice, a membrana basilar alarga-se nesse mesmo sentido. Observe que a membrana basilar é apenas a faixa estreita em azul. O helicotrema é um orifício no ápice da membrana basilar, que conecta a escala vestibular à escala timpânica.

membranas, chamado de *helicotrema* (Figura 11.8). Na base da cóclea, encontra-se a janela oval, na escala vestibular, e a janela redonda, na escala timpânica.

O fluido na escala vestibular e na escala timpânica, chamado de **perilinf**, tem uma constituição iônica similar à do líquido cefalorraquidiano: concentrações relativamente baixas de K^+ (7 mM) e altas de Na^+ (140 mM). A escala média está preenchida pela **endolinf**, que é um líquido extracelular incomum, pois possui concentrações iônicas similares às do líquido intracelular, com alta concentração de K^+ (150 mM) e baixa de Na^+ (1 mM). Essa diferença na concentração iônica é gerada por processos de transporte ativo que ocorrem na **estria vascular**, o endotélio que recobre a parede da escala média em contato com a endolinf (Figura 11.7). A estria vascular reabsorve sódio da endolinf e secreta potássio para ela. Devido às diferenças de concentração iônica e à permeabilidade da membrana de Reissner, a endolinf tem um potencial elétrico que é aproximadamente 80 mV mais positivo que o da perilinf; isso é chamado de **potencial endococlear**. Veremos que o potencial endococlear é importante, pois aumenta a transdução auditiva.

Fisiologia da Cóclea

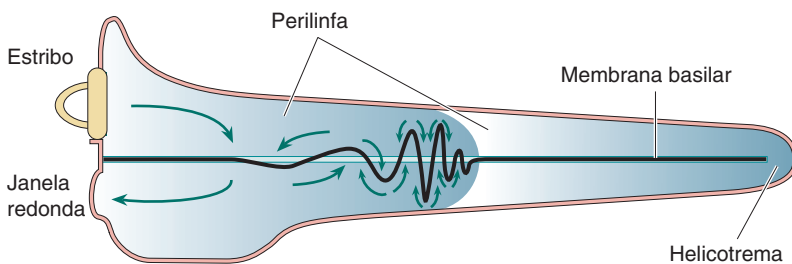
Apesar de sua complexidade estrutural, o funcionamento básico da cóclea é consideravelmente simples. Observe a Figura 11.8 e imagine o que acontece quando os ossículos movem a membrana que cobre a janela oval. Eles funcionam como um pequeno pistão. O movimento da janela oval para dentro empurra a perilinf na escala vestibular. Se a membrana no interior da cóclea

fosse completamente rígida, o aumento da pressão do fluido na janela oval subiria pela escala vestibular, passaria pelo helicotrema e desceria pela escala timpânica até a janela redonda. Como a pressão do fluido não tem nenhum outro lugar para escapar, a membrana da janela redonda deve se abaular para fora em resposta ao movimento da membrana da janela oval para o interior da cóclea. Qualquer movimento da janela oval deve ser acompanhado por um movimento complementar da janela redonda. Esse movimento deve ocorrer pelo fato de a cóclea estar preenchida por um fluido incompressível, mantido em um compartimento sólido ósseo. A consequência da pressão sobre a janela oval é similar a uma pressão sobre uma extremidade de um balão tubular contendo água: a outra extremidade se expandirá para fora.

Essa simples descrição dos eventos na cóclea fica complicada por um fator adicional: algumas estruturas internas da cóclea não são rígidas. Como é o caso da mais importante dessas estruturas, a membrana basilar, que é flexível e se movimenta em resposta ao som.

A Resposta da Membrana Basilar ao Som. A membrana basilar tem duas propriedades estruturais que determinam a maneira como ela responde ao som. Primeiro, a membrana é cerca de cinco vezes mais larga no ápice do que na base. Segundo, a rigidez da membrana diminui da base em direção ao ápice, com a base sendo aproximadamente 100 vezes mais rígida. Imagine-a como uma nadadeira (pé-de-pato) utilizada na natação, com uma base estreita e rígida e um ápice amplo e flexível. Quando o som empurra a platina do estribo sobre a janela oval, a perilinfa desloca-se dentro da escala vestibular, e, como a membrana de Reissner é muito flexível, a endolinfa desloca-se na escala média. O som também puxa a platina, invertendo o gradiente de pressão e provocando um movimento contínuo de puxa e empurra da platina, como um pequeno pistão.

Devemos muito de nossa compreensão sobre a resposta da membrana basilar à pesquisa do biofísico húngaro-americano Georg von Békésy. Von Békésy estabeleceu que o movimento da endolinfa faz a membrana basilar se movimentar próxima à sua base, iniciando a propagação de uma onda em direção ao ápice. A onda que percorre a membrana basilar se assemelha à onda que percorre uma corda quando você a segura com a mão por uma extremidade e a sacode (Figura 11.9). A distância que a onda percorre na membrana basilar depende da frequência do som. Se a frequência for alta, a base da membrana, mais rígida, vibrará mais, dissipando a maior parte da energia, e a onda não se

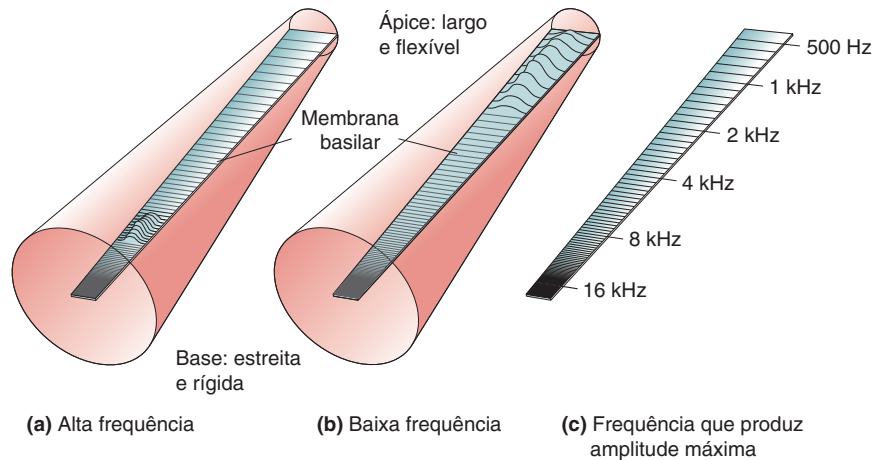


▲ FIGURA 11.9

Propagação de uma onda na membrana basilar. À medida que o estribo se move para dentro e para fora, ele faz a perilinfa fluir, como indicado pelas setas. Isso gera uma onda que se propaga na membrana basilar. (O tamanho da onda está aumentado cerca de 1 milhão de vezes nesta ilustração.) Na frequência de 3.000 Hz, o movimento do fluido e da membrana terminam de forma abrupta, aproximadamente no meio do trajeto entre a base e o ápice. Observe que a escala média não está ilustrada aqui. (Fonte: adaptada de Nobili, Mammano e Ashmore, 1998, Fig. 1.)

► FIGURA 11.10

A resposta da membrana basilar ao som. A cóclea está mostrada desenrolada. **(a)** Os sons de alta frequência produzem a propagação de uma onda, a qual se dissipa próxima à base estreita e rígida da membrana basilar. **(b)** Os sons de baixa frequência produzem uma onda que se propaga por toda a membrana basilar até o seu ápice, antes de se dissipar. (A deformação da membrana basilar está exagerada para fins de ilustração.) **(c)** Existe um código de localização na membrana basilar para a frequência que produz a deflexão de amplitude máxima.



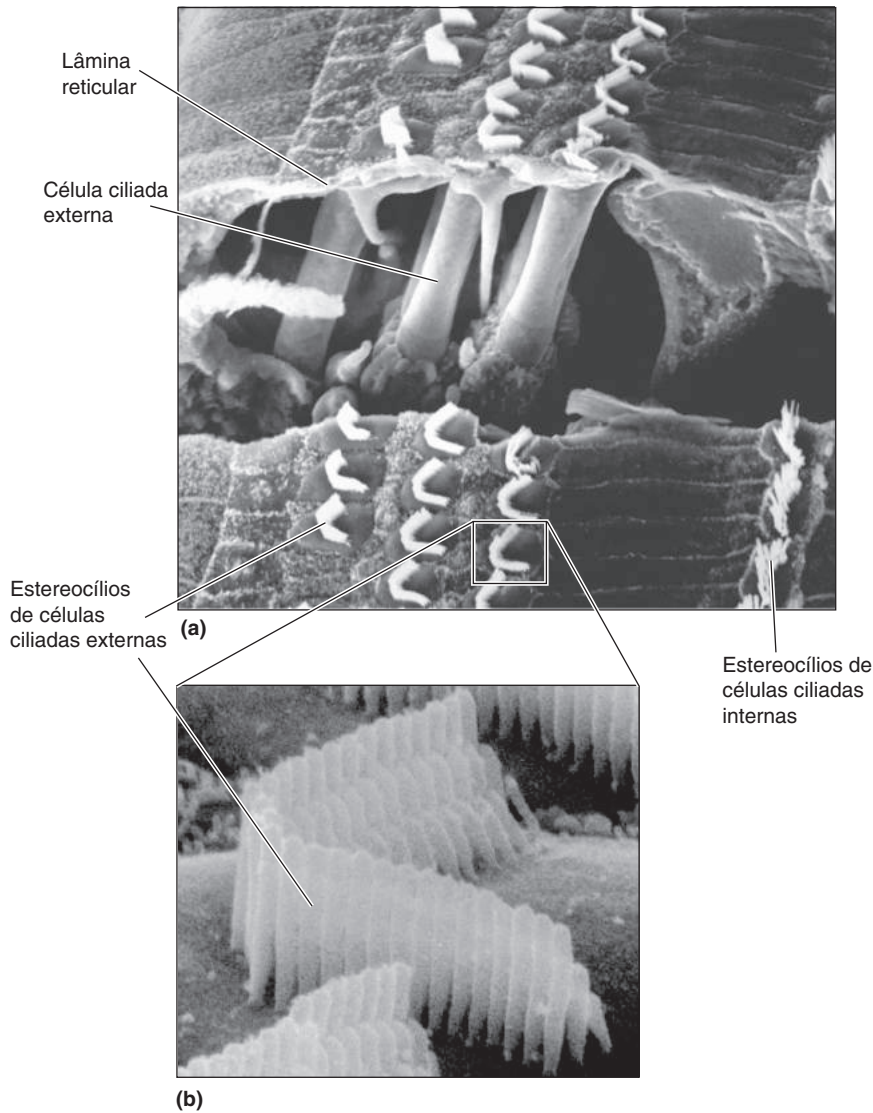
propagará muito mais (Figura 11.10a). Sons de baixa frequência, contudo, geram ondas que se propagarão por toda a membrana até o seu ápice flexível, antes que a maior parte da energia tenha se dissipado (Figura 11.10b). A resposta da membrana basilar estabelece um *código de localização*, pelo qual diferentes posições da membrana estão deformadas ao máximo para as diferentes frequências de som (Figura 11.10c). A organização sistemática de frequências características em uma estrutura auditiva é denominada **tonotopia**, análoga à retinotopia no sistema visual. Mapas tonotópicos existem na membrana basilar, em cada um dos núcleos de retransmissão auditivos, no NGM e no córtex auditivo.

Como veremos, as diferenças na propagação das ondas produzidas pelas diferentes frequências sonoras são responsáveis pelo código neural do tom.

O Órgão de Corti e as Estruturas Associadas. Tudo que discutimos até aqui envolve as transformações mecânicas da energia sonora que ocorrem nos ouvidos médio e interno. Agora, passaremos à parte do sistema em que, pela primeira vez, os neurônios estão envolvidos. As células receptoras auditivas, as quais convertem a energia mecânica em uma alteração na polarização da membrana, estão localizadas no órgão de Corti (assim denominado devido ao nome do anatomista italiano que primeiro o identificou). O órgão de Corti é constituído por células ciliadas, pelos pilares de Corti e por várias células de sustentação.

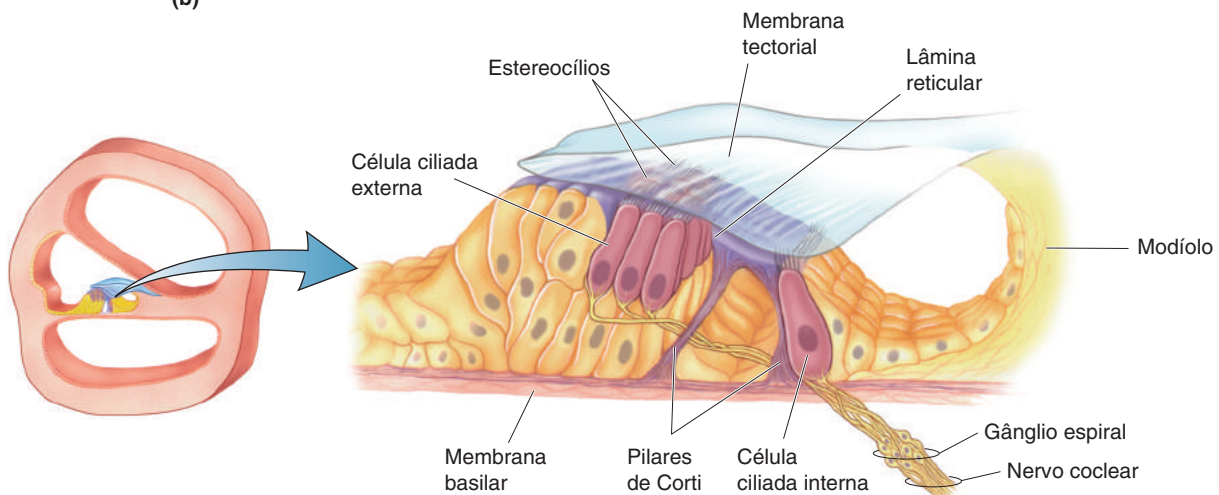
Os receptores auditivos são chamados de **células ciliadas**, uma vez que cada uma possui aproximadamente de 10 a 300 **estereocílios** (microvilosidades rígidas que lembram cílios) que se projetam de sua porção apical. As células ciliadas não são neurônios. Elas não possuem axônio e, nos mamíferos, não geram potenciais de ação. As células ciliadas são, de fato, células epiteliais especializadas. As células ciliadas e os estereocílios são mostrados na Figura 11.11 vistos em microscopia eletrônica de varredura. O evento crítico na transdução do som em um sinal neural é a inclinação dos estereocílios. Por essa razão, examinaremos o órgão de Corti em mais detalhes para ver como o movimento da membrana basilar leva à inclinação dos estereocílios.

As células ciliadas estão fixas entre a membrana basilar e uma fina lâmina de tecido, chamada de *lâmina reticular* (Figura 11.12). Os *pilares de Corti* estendem-se entre essas duas membranas e fornecem sustentação estrutural. As células ciliadas localizadas entre o modíolo e os pilares de Corti são chamadas de **células ciliadas internas** (cerca de 4.500 dispostas em uma única fileira), e as células dispostas mais externamente aos pilares de Corti são chamadas de **células ciliadas externas** (em seres humanos, existem aproximadamente entre 12.000 e 20.000, dispostas em três fileiras). Os estereocílios estendem-se do limite apical das células ciliadas, para acima da lâmina reticular, no interior



◀ **FIGURA 11.11**

Células ciliadas visualizadas por meio de microscopia eletrônica de varredura. (a) As células ciliadas e os seus estereocílios. (b) Uma visão com maior resolução dos estereocílios em uma célula ciliada externa. Os estereocílios possuem aproximadamente 5 μm de comprimento. (Fonte: cortesia de I. Hunter-Duvar e R. Harrison, Hospital para Crianças Doentes de Toronto, Ontario, Canadá.)



▲ **FIGURA 11.12**

O órgão de Corti. A membrana basilar sustenta o tecido que inclui as células ciliadas internas e externas e os pilares de Corti. A membrana tectorial estende-se do modíolo ósseo para cobrir as pontas dos estereocílios que se projetam da porção apical das células ciliadas.



QUADRO 11.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Que os Surdos Ouçam: Implantes Cocleares

A lesão ou perda das células ciliadas é a causa mais comum da surdez humana (Quadro 11.6). Na maioria dos casos, o nervo coclear permanece intacto, tornando possível recuperar alguma audição com um *implante coclear*, isto é, uma cóclea artificial eletrônica. A origem desta tecnologia pode ser rastreada até dois séculos atrás, no trabalho pioneiro do físico italiano Alessandro Volta (em cuja memória foi dado o nome *volt* à unidade elétrica). Em 1800, logo após ter inventado a bateria, Volta inseriu, por brincadeira (alguns diriam por tolice), os dois contatos de uma bateria de 50 volts em seus ouvidos. Eis como descreveu o resultado:

No momento em que o circuito se fechou, recebi um choque na cabeça e, alguns momentos depois, eu comecei a ouvir um som, ou mais como um ruído, nos ouvidos, os quais eu não pude definir bem: foi um tipo de estalo com colisões, como se alguma cola ou uma substância espessa estivesse borbulhando... A sensação desagradável, que acredito ser perigosa devido ao choque no cérebro, me impediu de repetir esse experimento....¹

Advertimos enfaticamente a vocês para que *não* tentem isso em casa.

A técnica de estimular eletricamente os ouvidos tem melhorado consideravelmente desde o experimento singular de Volta. De fato, atualmente os sistemas de implantes cocleares têm revolucionado o tratamento de lesão do ouvido interno para muitas pessoas. A maior parte do sistema é, na verdade, externa ao corpo (Figura A). O sistema consiste em um micro-

fone externo à cabeça, que recebe o som e o converte em um sinal elétrico. Esse sinal é enviado a um processador digital com bateria. Um pequeno rádio transmissor colocado sobre o couro cabeludo transmite o código digital a um receptor implantado cirurgicamente abaixo da pele, sobre o osso mastoide, atrás da orelha. O transmissor e o receptor são próximos entre si com magnetos, sem fios penetrando a pele.

O receptor traduz o código em uma série de impulsos elétricos que envia ao implante coclear – um feixe de fios muito finos e flexíveis que foram inseridos por um pequeno buraco na cóclea (Figura B). O aparato de eletrodos cocleares possui de 8 a 22 sítios de estimulação que o permite ativar o nervo coclear em vários pontos ao longo da cóclea, desde a sua base até o ápice. A característica mais engenhosa do implante coclear é que ele aproveita a vantagem do arranjo tonotópico dos axônios do nervo coclear; a estimulação próxima à base da cóclea gera uma percepção de sons de alta frequência, ao passo que a estimulação em direção ao ápice causa sons de baixa frequência.

Em 2012, havia mais de 340 mil usuários de implantes cocleares no mundo, e a popularidade desses mecanismos segue crescendo. Somente nos Estados Unidos, cerca de 38 mil crianças possuem implantes. Infelizmente, eles são muito caros.

Os implantes cocleares podem fornecer uma capacidade auditiva extraordinária para muitas pessoas que eram surdas. Com alguns meses de treino, as pessoas podem adquirir uma compreensão notavelmente boa da conversação, até mesmo quando estiverem ouvindo em um telefone. A maioria consegue compreender mais de 90% das palavras faladas, quando estiver ouvindo em uma sala sem ruídos. O sucesso dos implantes é muito variável por razões, muitas vezes, pouco cla-

¹Extraído de Zeng F-G. 2004. Trends in cochlear implants. *Trends in Amplification*, 8:1-34.

da endolinfa, mantendo suas extremidades distais na substância gelatinosa da membrana tectorial (células ciliadas externas) ou logo abaixo da membrana tectorial (células ciliadas internas). Para guardar corretamente em sua memória as membranas internas do órgão de Corti, lembre-se que a *basilar* está na *base* do órgão de Corti, a *tectorial* forma um *teto* sobre a estrutura e a *reticular* está no *meio*, apoiada sobre as células ciliadas.

As células ciliadas fazem sinapses com neurônios cujos corpos celulares estão no **gânglio espiral**, dentro do modíolo. As células do gânglio espiral são bipolares, com os neuritos estendendo-se para as porções lateral e basal das células ciliadas, onde estabelecem conexões sinápticas com as células ciliadas. Os axônios do gânglio espiral entram no *nervo coclear*, um **ramo do nervo vestibulococlear** (VIII nervo craniano), que se projeta aos núcleos cocleares no bulbo. É possível tratar certas formas de surdez com a utilização de mecanismos eletrônicos que, sem passar pelo ouvido médio e pelas células ciliadas, ativam diretamente os axônios do nervo coclear (Quadro 11.2).

A Transdução pelas Células Ciliadas. Quando a membrana basilar se move em resposta a um movimento do estribo, toda a estrutura que sustenta as células ciliadas se movimenta, pois a membrana basilar, os pilares de Corti, a lâmina reticular e as células ciliadas estão rigidamente conectadas entre si.

ras. Os pesquisadores estão trabalhando intensamente para melhorar a tecnologia dos implantes cocleares, para reduzir seu tamanho e para determinar a melhor maneira de treinar o seu uso pelos pacientes.

Os melhores candidatos para os implantes cocleares são as crianças menores (com ótimos resultados para crianças com apenas um 1 ano de idade), como também para crianças maiores ou adultos cuja surdez foi adquirida após terem aprendido a falar. Por outro lado, para os adultos cuja surdez precedeu a aprendizagem da fala, os implantes cocleares pa-

recem fornecer apenas uma percepção grosseira dos sons. Parece que o sistema auditivo, como os demais sistemas sensoriais no cérebro, necessita experimentar aferências normais nos primeiros anos de vida para o seu desenvolvimento apropriado. Se for privado da exposição aos sons em uma etapa precoce da vida, o sistema auditivo nunca desenvolverá seu funcionamento de forma completamente normal, mesmo se a audição for recuperada mais tarde. O conceito de períodos críticos no desenvolvimento encefálico está descrito no Capítulo 23.

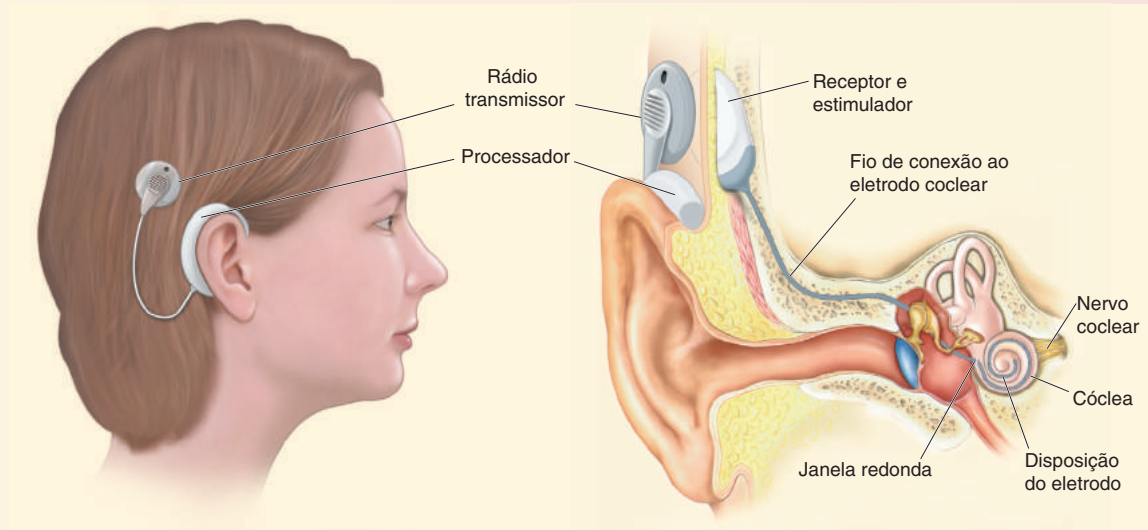
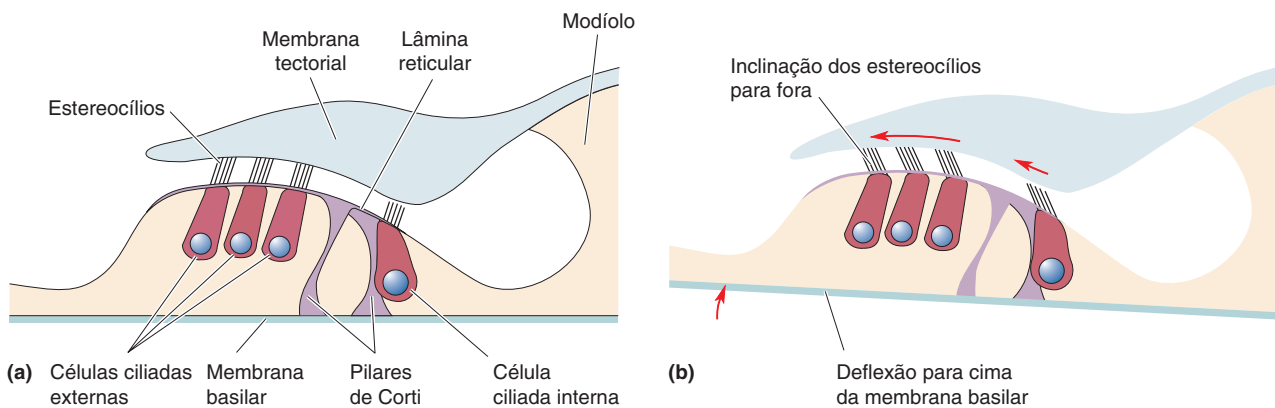


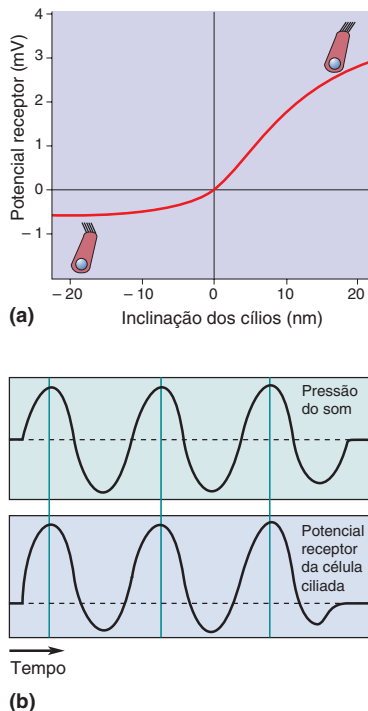
Figura A
O dispositivo externo de um implante coclear, posicionado atrás da orelha.

Figura B
Um implante coclear na sua posição dentro do ouvido.



▲ FIGURA 11.13

A inclinação dos estereocílios produzida pelo movimento para cima da membrana basilar. (a) Em repouso, as células ciliadas estão estáticas entre a lâmina reticular e a membrana basilar, e as extremidades dos estereocílios das células ciliadas externas estão conectadas à membrana tectorial. (b) Quando o som provoca a deflexão para cima da membrana basilar, a lâmina reticular move-se para cima e para o centro da cóclea, na direção do modíolo, provocando o deslocamento dos estereocílios no sentido oposto.



▲ FIGURA 11.14
Potenciais receptores da célula ciliada. (a) A célula ciliada despolariza ou hiperpolariza, dependendo da direção para a qual os estereocílios se inclinam. (b) O potencial receptor da célula ciliada segue precisamente as variações da pressão do ar durante um som de baixa frequência.

Essas estruturas se movem como uma unidade, como um pivotante, em direção à membrana tectorial ou afastando-se dela (Figura 11.13). Quando a membrana basilar se move para cima, a lâmina reticular move-se para cima, na direção do modíolo. De modo inverso, o movimento para baixo da membrana basilar faz a lâmina reticular mover-se para baixo, afastando-se do modíolo. Quando a lâmina reticular se move, aproximando-se ou afastando-se do modíolo, também o faz igualmente com relação à membrana tectorial. Como a membrana tectorial mantém firme a extremidade dos estereocílios das células ciliadas externas, a movimentação lateral da lâmina reticular em relação à membrana tectorial desloca os estereocílios das células ciliadas externas para um lado ou para o outro. As extremidades dos estereocílios das células ciliadas internas também são deslocadas de maneira similar, provavelmente por serem empurradas pela endolinfa em movimento. Os estereocílios contêm filamentos de actina alinhados, que os mantêm como bastões rígidos, de modo que eles se inclinam apenas pela articulação na base, onde se ligam à porção apical da célula ciliada. Filamentos transversais mantêm os estereocílios de cada célula ciliada ligados entre si, permitindo, assim, que todos os estereocílios de uma célula ciliada se movam juntos, como uma unidade. Imagine, agora, uma onda sonora fazendo a membrana basilar se movimentar entre as duas posições mostradas nas partes a e b da Figura 11.13 e ficará mais claro como os estereocílios das células ciliadas são inclinados para um lado e para o outro em relação à membrana tectorial.

A compreensão sobre como as células ciliadas convertem o deslocamento dos estereocílios em sinalizações neurais era um problema desafiador. Pelo fato de a cóclea estar em um envoltório ósseo, fica muito difícil o registro eletrofisiológico das células ciliadas. Na década de 1980, A. J. Hudspeth e colaboradores, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, foram pioneiros em uma nova abordagem, na qual as células ciliadas são isoladas do ouvido interno e estudadas *in vitro*. A técnica *in vitro* revelou muita informação sobre o mecanismo de transdução. Os registros das células ciliadas indicam que, quando os estereocílios se inclinam em uma direção, a célula ciliada despolariza, e, quando os estereocílios se inclinam na outra direção, a célula hiperpolariza (Figura 11.14a). Quando uma onda sonora causa a inclinação dos estereocílios para um lado e para o outro, a célula ciliada gera um potencial receptor que, alternadamente, hiperpolariza e despolariza a partir do potencial de repouso de -70 mV (Figura 11.14b).

Para avaliar exatamente a forma eficiente de funcionamento dos ouvidos, examine com atenção a escala do eixo das abscissas, na Figura 11.14a. A unidade está em nanômetros; lembre-se que 1 nm equivale a 10^{-9} m. O gráfico mostra que o potencial receptor da célula ciliada está saturado no momento em que as extremidades de seus estereocílios se inclinam cerca de 20 nm para o lado; isso é o que um som extremamente alto pode fazer. Todavia, o som mais delicado que você consegue ouvir move os estereocílios apenas $0,3$ nm para cada lado, que é uma distância espantosamente pequena – o diâmetro aproximado de um átomo grande. Uma vez que cada estereocílio tem cerca de 500 nm (ou $0,5$ mm) de diâmetro, um som muito delicado moverá os estereocílios apenas cerca de um milésimo de seu diâmetro, a fim de produzir um ruído perceptível. Como a célula ciliada realiza a transdução de quantidades infinitesimais de energia sonora?

A extremidade de cada estereocílio possui um tipo de canal especial, cuja abertura e fechamento é determinado pela inclinação dos estereocílios. Quando esses canais de transdução mecanossensíveis estão abertos, ocorre um influxo de corrente iônica, o que gera o potencial receptor da célula ciliada. Apesar de consideráveis esforços na pesquisa sobre esses canais, a sua identidade molecular ainda é incerta. Uma razão pela qual tem sido difícil a identificação dos canais é que existem muito poucos destes; na ponta de cada estereocílio há apenas um ou dois

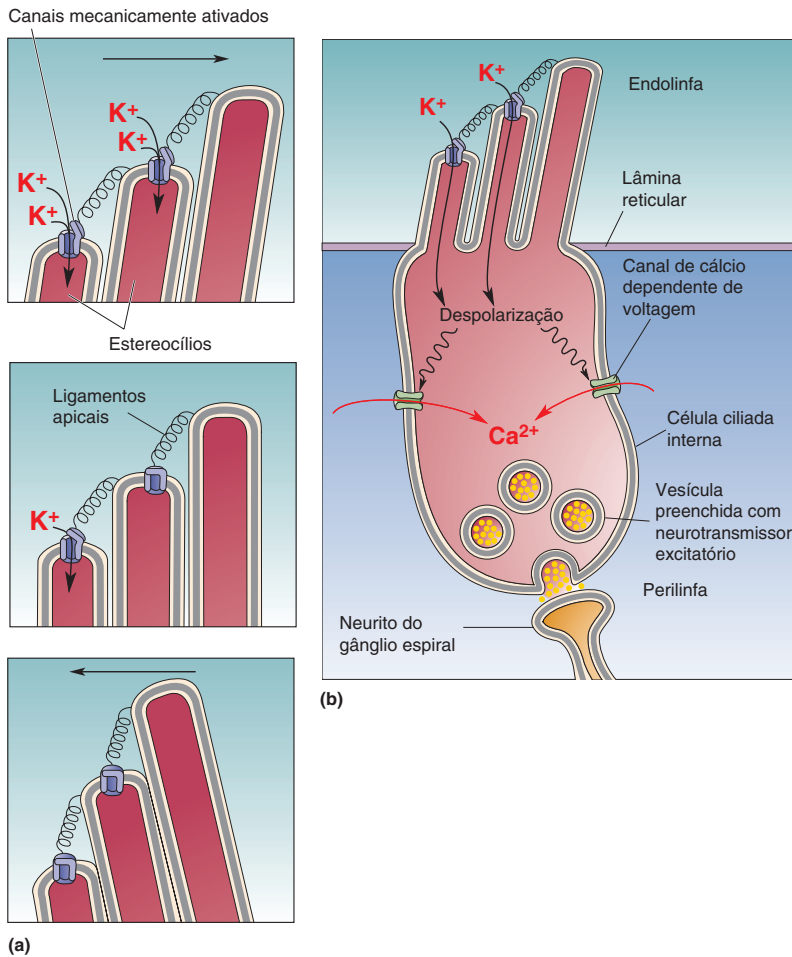


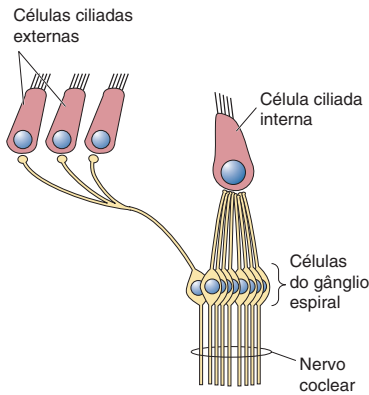
FIGURA 11.15

Despolarização de uma célula ciliada. (a) Os canais iônicos das extremidades dos estereocílios abrem quando os ligamentos apicais que unem os estereocílios são estirados. (b) A entrada de potássio despolariza a célula ciliada, a qual abre canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de Ca^{2+} leva à liberação de neurotransmissor das vesículas sinápticas, que se difundem às terminações pós-sinápticas dos neuritos do gânglio espiral.

desses canais e em toda a célula ciliada pode haver apenas 100. Alguns experimentos recentes sugerem que os canais de transdução das células ciliadas pertencem à família de proteínas como as *proteínas-canais transmembranas* (TMC, do inglês, *transmembrane channel-like protein*), porém outros estudos questionam essa conclusão. Tudo que sabemos com certeza é que essa questão seguirá sob intensa investigação.

A Figura 11.15 ilustra como se supõe que os canais de transdução funcionem. Um filamento inflexível, chamado de *ligamento apical*, conecta cada canal à parte superior da parede do estereocílio adjacente. Quando os estereocílios estão apurados, a tensão sobre o ligamento apical mantém, por um tempo, o canal em um estado aberto, permitindo um pequeno escoamento de K^+ da endolinfa para dentro da célula ciliada. A inclinação dos estereocílios em um sentido aumenta a tensão sobre os ligamentos apicais, aumentando a corrente de influxo de K^+ . A inclinação no sentido oposto alivia a tensão sobre os ligamentos apicais, permitindo, desse modo, que o canal permaneça mais tempo fechado, reduzindo o influxo de K^+ . A entrada de K^+ na célula ciliada causa uma despolarização, que, por sua vez, ativa os canais de cálcio dependentes de voltagem (Figura 11.15b). A entrada de Ca^{2+} dispara a liberação do neurotransmissor glutamato, o qual ativa os axônios do gânglio espiral que estão em contato pós-sináptico com as células ciliadas.

O fato interessante é que a abertura dos canais de K^+ produz uma despolarização na célula ciliada, ao passo que a abertura dos canais de K^+ *hiperpolariza* a maioria dos neurônios. A razão para as células ciliadas responderem diferentemente dos neurônios está na concentração excepcionalmente alta de K^+ na



▲ FIGURA 11.16
A inervação das células ciliadas pelos neurônios do gânglio espiral.

endolinfa, a qual produz um potencial de equilíbrio de K^+ de 0 mV, comparado com o potencial de equilíbrio de -80 mV dos neurônios típicos. Outra razão para o K^+ ser conduzido para dentro da célula ciliada é o potencial endococlear de 80 mV, o qual auxilia a criar um gradiente de 125 mV através da membrana dos estereocílios.

As Células Ciliadas e os Axônios do Nervo Coclear. O nervo coclear consiste em axônios, cujos corpos celulares estão localizados no gânglio espiral. Assim, os neurônios do gânglio espiral, que são os primeiros na via auditiva a disparar potenciais de ação, fornecem toda a informação auditiva enviada ao encéfalo. Um fato curioso é que existe uma enorme diferença entre o número de axônios do nervo coclear que fazem sinapse com as células ciliadas internas e externas. Estima-se que o número de neurônios no gânglio espiral seja da ordem de 35.000 a 50.000. Apesar de as células ciliadas externas superarem em número as células ciliadas internas na proporção de 3 para 1, mais de 95% dos neurônios do gânglio espiral comunicam-se com um número relativamente pequeno de células ciliadas internas, e menos de 5% recebem aferência sináptica das células ciliadas externas mais numerosas (Figura 11.16). Consequentemente, um axônio do gânglio espiral recebe aferência de somente uma célula ciliada interna, ao passo que cada célula ciliada supre aproximadamente 10 axônios do gânglio espiral. Com as células ciliadas externas a situação é inversa. Pelo fato de elas excederem em número aos neurônios do gânglio espiral, um axônio ganglionar espiral estabelece sinapses com várias células ciliadas externas.

Considerando simplesmente esses números, podemos inferir que a maior parte da informação que deixa a cóclea provém de células ciliadas internas. Se é verdade que o cérebro presta pouca atenção às células ciliadas externas, então o que fazem essas células?

A Amplificação pelas Células Ciliadas Externas. Como as células ciliadas externas superam em número as células ciliadas internas, parece paradoxal que a maioria das eferências cocleares seja derivada das células ciliadas internas. Estudos em desenvolvimento sugerem, contudo, que as células ciliadas externas exerçam uma função crítica na transdução do som. De forma irônica, uma informação sobre a natureza dessa função foi a descoberta de que o ouvido não somente transduz o som, mas também o cria (Quadro 11.3).

As células ciliadas externas parecem atuar como pequenos motores que amplificam o movimento da membrana basilar durante os estímulos sonoros de baixa intensidade. Esta ação das células ciliadas externas sobre a membrana basilar é chamada de **amplificador coclear**. Há dois mecanismos moleculares que contribuem para esse amplificador. O primeiro mecanismo, e mais bem compreendido, envolve *proteínas motoras* especiais, encontradas apenas nas membranas das células ciliadas externas (Figura 11.17a). As proteínas motoras podem alterar o comprimento das células ciliadas externas, e estas células respondem ao som, tanto com um potencial receptor como com uma alteração no seu comprimento (Figura 11.17b). As proteínas motoras diferem de qualquer outro sistema de movimento celular. O motor das células ciliadas é controlado pelo potencial receptor, e não utiliza trifosfato de adenosina (ATP) como fonte de energia. Esse efeito também é extremamente rápido, pois deve ser capaz de acompanhar os movimentos induzidos pelos sons de alta frequência. O motor básico das células ciliadas é uma proteína incomum, chamada de *prestina* (termo de cinética musical *presto*, que significa “andamento muito rápido”). As moléculas de prestina estão densamente agrupadas na membrana do corpo celular das células ciliadas externas, e são utilizadas para que as células ciliadas externas se movam em resposta ao som. Um segundo possível mecanismo molecular do amplificador coclear está localizado exatamente nos feixes de estereocílios. Um tipo especial da



QUADRO 11.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Audição com Ouvidos Barulhentos

Partimos do princípio de que os sistemas sensoriais detectam a energia do estímulo do ambiente, mas não a gerem. Você pode imaginar os olhos emitindo luminosidade no escuro e os narizes exalando como rosas? Que tal os ouvidos emitindo zumbidos altos? A verdade é que as retinas não irradiam luz, nem os receptores olfatórios emitem odores, porém alguns ouvidos podem, definitivamente, gerar sons suficientemente intensos para que uma pessoa, estando próxima, possa ouvi-los. Estes sons são chamados de *emissões otoacústicas*. Em um dos relatos mais antigos, um homem sentado próximo ao seu cão notou que seu animal parecia estar sussurrando; após algumas ansiosas investigações, descobriu que o som vinha de um dos ouvidos do cão.

Os ouvidos de todos os vertebrados, inclusive dos seres humanos, podem emitir sons. Frente a um breve estímulo sonoro, como um estalido, é gerado um “eco” em um ouvido humana normal, que pode ser captado por um microfone sensível no canal auditivo. Em geral, esse eco não é observado, uma vez que ele é muito fraco para ser ouvido acima dos demais sons do ambiente.

Os ouvidos que emitem espontaneamente sons relativamente altos, mesmo na ausência de recepção de qualquer som, frequentemente possuem cócleas danificadas devido à exposição a sons extremamente altos (explosões, máquinas, bandas de rock), drogas ou doenças. Se as emissões otoacústicas forem muito altas, elas podem causar o tinido auditivo, um zumbido nos ouvidos (Quadro 11.6).

O mecanismo que faz os ouvidos gerarem seus *próprios* sons – o amplificador coclear – é o mesmo que funciona para

melhorar a detecção dos sons *ambientais*, mas atuando no sentido inverso. As células ciliadas externas normais, estimuladas por um estalido, reagem com um rápido movimento que é transmitido para os fluidos e membranas cocleares, os quais movem os ossículos que, ao final, fazem vibrar a membrana timpânica, o que produz o som no lado externo (o eco). As emissões espontâneas ocorrem porque a sensibilidade do amplificador coclear é muito alta. A maioria das pessoas com audição normal pode percebê-las em um ambiente excepcionalmente silencioso.

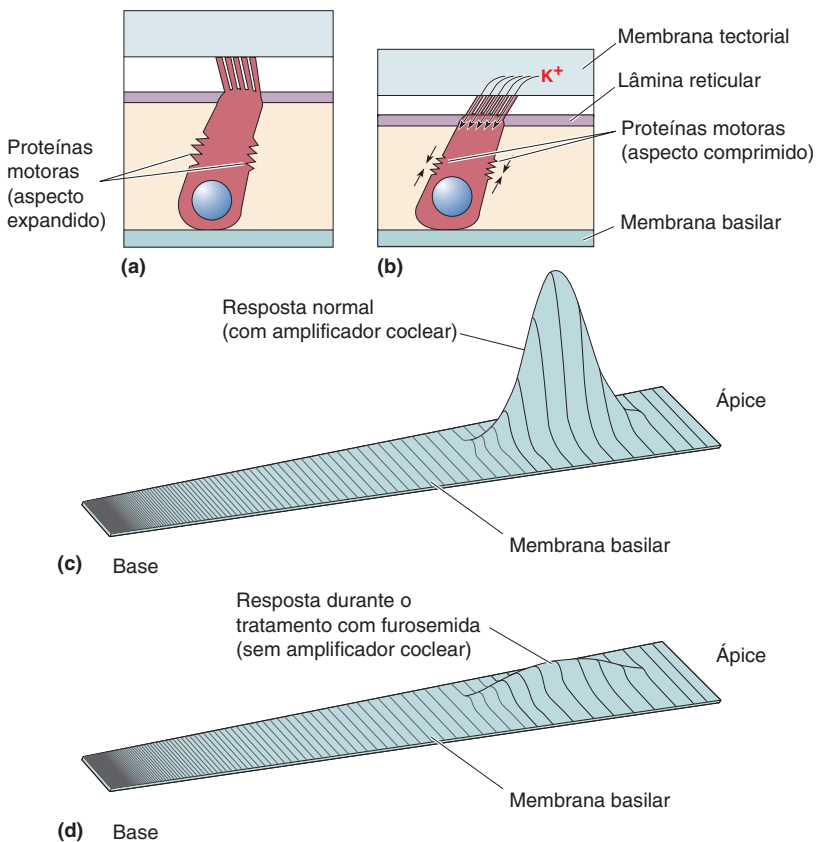
Regiões lesadas da cóclea podem facilitar, de alguma forma, o movimento espontâneo de algumas células ciliadas externas, de modo que elas possam vibrar todo o tempo. Estranhamente, essas pessoas não percebem que seus ouvidos estão transmitindo sons. Aparentemente, seus neurônios auditivos centrais reconhecem a atividade coclear espontânea como ruído e suprimem a sua percepção. O benefício é que elas são poupadas do zumbido enlouquecedor produzido, mas o custo é a perda parcial da audição na faixa de frequência afetada.

Como as emissões otoacústicas são um atributo normal dos ouvidos, elas podem ser utilizadas como um teste rápido e fácil de função auditiva. Vários sons são emitidos para os ouvidos, e os ecos produzidos são registrados e analisados. A partir das características dos ecos, é possível se obter muitas informações sobre a função dos ouvidos médio e interno. Isso é especialmente útil para testar em pessoas que são incapazes de dizer ao experimentador se estão ouvindo ou não os sons do teste, como, por exemplo, os recém-nascidos.

proteína contrátil *miosina* está acoplado à extremidade superior dos ligamentos apicais. A miosina e outras proteínas dos ligamentos apicais podem, de alguma forma, aumentar rapidamente o movimento dos estereocílios em resposta a sons de baixa intensidade; essa ideia ainda é controversa.

Devido ao fato de as células ciliadas externas estarem ligadas à membrana basilar e à lâmina reticular, quando as proteínas motoras mudam o comprimento da célula ciliada, a membrana basilar é aproximada ou afastada da lâmina reticular e da membrana tectorial. Eis porque é utilizada a palavra “motor”; as células ciliadas externas mudam ativamente a relação física entre as membranas cocleares.

O efeito motor das células ciliadas externas contribui de forma significativa para a propagação da onda ao longo da membrana basilar. Isso foi demonstrado, em 1991, por Mario Ruggero e Nola Rich, da Universidade de Minnesota, ao administrarem o fármaco furosemida em animais experimentais. A furosemida diminui temporariamente a transdução que, em geral, resulta da inclinação dos estereocílios das células ciliadas, e foi observado que a furosemida reduziu significativamente o movimento da membrana basilar em resposta ao som (Figura 11.17c, d). Acredita-se que esse efeito da furosemida resulta da inativação das proteínas motoras da célula ciliada externa e da perda do amplificador coclear. Quando as células ciliadas externas amplificam a resposta da membrana basilar, os estereocílios das células ciliadas internas inclinam-se mais, e o processo de transdução nas células ciliadas internas produz uma resposta maior no nervo coclear. Portanto, por intermédio desse sistema de retroalimentação,



► FIGURA 11.17

Amplificação pelas células ciliadas

externas. (a) As proteínas motoras nas membranas das células ciliadas externas. (b) A inclinação dos estereocílios provoca o influxo de potássio nas células ciliadas, despolarizando-as, disparando a ativação das proteínas motoras e o encurtamento da célula ciliada. (c) O encurtamento e o alongamento da célula ciliada aumentam a deflexão da membrana basilar. (d) A furosemida diminui a transdução da célula ciliada, reduzindo, consequentemente, a deflexão da membrana basilar. (Fonte: adaptada de Ashmore e Kolston, 1994, Figs. 2, 3.)

as células ciliadas externas contribuem significativamente para a sinalização emitida pela cóclea. Sem o amplificador coclear, o movimento máximo da membrana basilar seria cerca de 100 vezes menor.

O efeito das células ciliadas externas sobre a resposta das células ciliadas internas pode ser modificado por neurônios extrínsecos à cóclea. Além das aferências do gânglio espiral que se projetam da cóclea ao tronco encefálico, existem aproximadamente 1.000 fibras eferentes, as quais se projetam *do* tronco encefálico *em direção* à cóclea. Essas eferências são amplamente divergentes, fazendo sinapses nas células ciliadas externas com a liberação de acetilcolina. A estimulação a partir dessas eferências muda o formato das células ciliadas externas, afetando, dessa maneira, as respostas das células ciliadas internas. As aferências descendentes do encéfalo para a cóclea podem, assim, regular a sensibilidade auditiva.

O efeito amplificador das células ciliadas externas explica como certos antibióticos (p. ex., canamicina) que danificam as células ciliadas podem levar à surdez. Após a exposição excessiva aos antibióticos, muitas células ciliadas internas ficam menos sensíveis ao som. Entretanto, os antibióticos danificam quase que exclusivamente as células ciliadas externas, não as internas. Por essa razão, a surdez produzida pelos antibióticos é considerada uma consequência do dano ao amplificador coclear (i.e., às células ciliadas externas), demonstrando quão essencial é a função desse amplificador.

A prestina, proteína essencial para o motor das células ciliadas externas, também é necessária para o funcionamento do amplificador coclear. Quando o gene que codifica a prestina é eliminado do camundongo, os animais ficam quase surdos; seus ouvidos ficam acima de 100 vezes menos sensíveis ao som que o normal.

PROCESSOS AUDITIVOS CENTRAIS

As vias auditivas parecem mais complexas do que as vias visuais, uma vez que existem mais núcleos intermediários entre o órgão sensorial e o córtex cerebral. Além disso, ao contrário do sistema visual, existem muito mais vias alternativas pelas quais a sinalização pode seguir de um núcleo ao próximo. No entanto, a quantidade de processamento da informação nos dois sistemas não difere quando você considera que as células e as sinapses do sistema auditivo no tronco encefálico são análogas às interações nas camadas da retina. Estudaremos, agora, a circuitaria auditiva, principalmente as transformações da informação auditiva que ocorrem ao longo da via.

A Anatomia das Vias Auditivas

As aferências do gânglio espiral entram no tronco encefálico pelo nervo vestibulococlear. No nível do bulbo, cada axônio ramifica-se de modo a fazer sinapse simultaneamente com neurônios do **núcleo coclear posterior** e do **núcleo coclear anterior**, ipsilaterais à cóclea, de onde os axônios se originam. A partir desse ponto, o sistema torna-se mais complicado, e as conexões são menos compreendidas, pois existem múltiplas vias paralelas. Em vez de tentarmos descrever todas essas conexões, seguiremos uma via particularmente importante dos núcleos cocleares ao córtex auditivo (Figura 11.18). As células do núcleo coclear ventral projetam seus axônios à **oliva superior** (também chamada de *núcleo olivar superior*) de ambos os lados do tronco encefálico. Os axônios dos neurônios olivares ascendem pelo *lemnisco lateral* (um lemnisco é um conjunto de axônios) e inervam o **colículo inferior**, no mesencéfalo. Muitos axônios eferentes do núcleo coclear posterior seguem por uma rota similar à via do núcleo coclear anterior, mas a via posterior segue diretamente, sem parar na oliva superior. Embora existam outras vias dos núcleos cocleares ao colículo inferior com outros núcleos de retransmissão intermediários, *todas as vias auditivas ascendentes convergem para o colículo inferior*. Os neurônios do colículo inferior enviam seus axônios ao núcleo geniculado medial (NGM) do tálamo, o qual, por sua vez, projeta-se ao córtex auditivo.

Antes de analisarmos as propriedades das respostas dos neurônios auditivos, devemos fazer várias considerações:

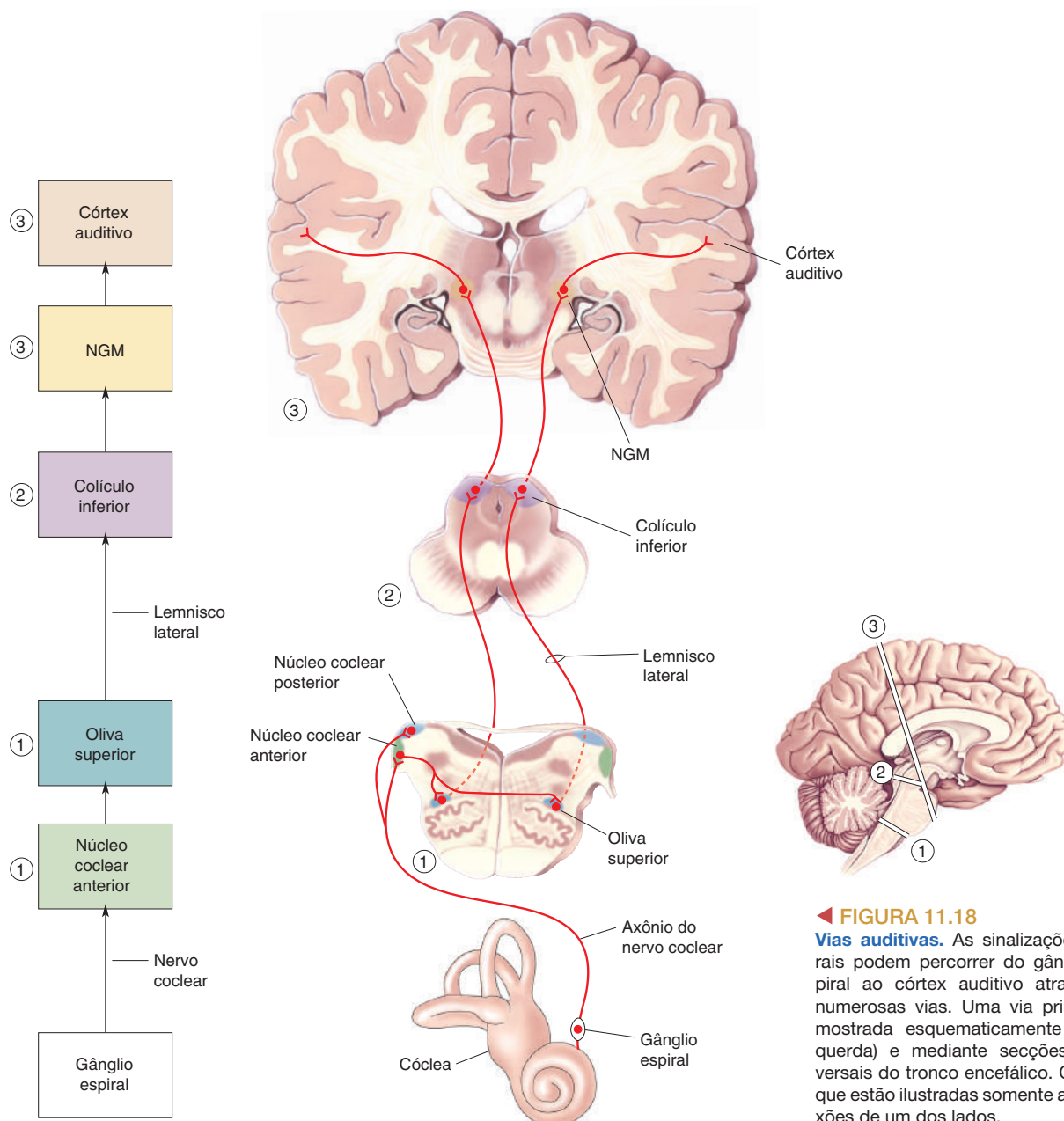
1. Outras projeções e núcleos do tronco encefálico, além dos descritos anteriormente, contribuem para a via auditiva. Por exemplo, o colículo inferior envia axônios não apenas para o NGM, mas também ao colículo superior (onde ocorre a integração das informações auditiva e visual) e ao cerebelo.
2. Existem amplas retroalimentações nas vias auditivas. Por exemplo, os neurônios do tronco encefálico enviam axônios que fazem contato com as células ciliadas externas, e o córtex auditivo envia axônios ao NGM e ao colículo inferior.
3. Cada núcleo coclear recebe aferência apenas do ouvido ipsilateral; todos os demais núcleos auditivos no tronco encefálico recebem aferência de ambos os ouvidos. Isso explica o fato clinicamente importante de que a única maneira pela qual uma lesão no tronco encefálico pode resultar em surdez para um ouvido é se for destruído um núcleo coclear (ou o nervo vestibulococlear) de um lado.

Propriedades das Respostas dos Neurônios na Via Auditiva

Para compreender as transformações das sinalizações auditivas que ocorrem no tronco encefálico, devemos considerar primeiramente a natureza das aferências dos neurônios do gânglio espiral da cóclea. Pelo fato de a maioria dos neurônios do gânglio espiral receber aferência de uma única célula ciliada interna

com uma localização determinada na membrana basilar, esses neurônios dispararam potenciais de ação apenas em resposta ao som de uma faixa limitada de frequência. Afinal, as células ciliadas são excitadas pelas deformações da membrana basilar, e cada porção da membrana basilar é sensível ao máximo para uma determinada faixa de frequências.

A Figura 11.19 mostra os resultados de um experimento no qual os potenciais de ação foram registrados de uma única fibra do nervo coclear (i.e., um axônio de uma célula do gânglio espiral). O gráfico representa a frequência de disparo em resposta aos sons de diferentes frequências. O neurônio é mais responsivo ao som de uma frequência, conhecida como **frequência característica** do neurônio, sendo menos responsivo às frequências vizinhas. Esse tipo de sintonia da frequência é descrito para muitos neurônios de cada um dos núcleos retransmissores da cóclea ao córtex cerebral.



◀ FIGURA 11.18

Vias auditivas. As sinalizações neurais podem percorrer do gânglio espiral ao córtex auditivo através de numerosas vias. Uma via primária é mostrada esquematicamente (à esquerda) e mediante secções transversais do tronco encefálico. Observe que estão ilustradas somente as conexões de um dos lados.

À medida que a via auditiva ascende no tronco encefálico, as propriedades de resposta das células tornam-se mais diversificadas e complexas, exatamente como na via visual. Por exemplo, algumas células dos núcleos cocleares são especialmente sensíveis a sons que variam de frequência ao longo do tempo (imagine o som de um trombone passando de notas graves a agudas). No NGM, existem células que respondem a sons muito complexos, como as vocalizações, além de outras células que mostram simples seletividade para frequências, como fazem os neurônios do nervo coclear. Um importante processamento que ocorre na oliva superior depende de seus neurônios receberem aferências dos núcleos cocleares de ambos os lados do tronco encefálico. Como será discutido a seguir, estes neurônios de característica binauricular são importantes provavelmente para a localização do som.

CODIFICAÇÃO DA INTENSIDADE E DA FREQUÊNCIA DO SOM

Se você parar de ler este livro por um momento, poderá prestar atenção aos muitos sons ao seu redor. Você poderia provavelmente escutar sons que tem ignorado e poderia prestar atenção, seletivamente, a diferentes sons que estivessem ocorrendo simultaneamente. Estamos normalmente envolvidos em uma imensa diversidade de sons – desde conversas entre pessoas até ruídos de carros, eletrodomésticos e mesmo os sons gerados dentro do nosso próprio corpo – e nosso encéfalo deve ser capaz de analisar apenas os sons importantes, enquanto ignora o ruído. Ainda não podemos relacionar a percepção de cada um desses sons a determinados neurônios do encéfalo. Contudo, a maioria dos sons tem certas características em comum, como intensidade, frequência e localização da fonte de que emanam. Cada uma dessas características está representada de maneira diferente na via auditiva.

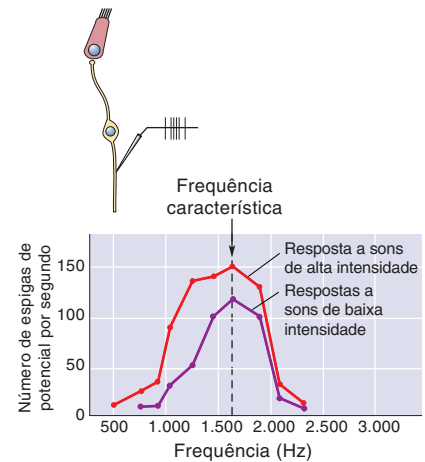
Intensidade do Estímulo

A informação sobre a intensidade do som é codificada de duas maneiras inter-relacionadas: pela frequência de disparos dos neurônios e pelo número de neurônios ativos. À medida que o estímulo se torna mais intenso, a membrana basilar vibra com maior amplitude, causando uma maior despolarização ou hiperpolarização do potencial de membrana das células ciliadas ativadas. Isso faz os axônios, com os quais as células ciliadas estabelecem sinapses, dispararem potenciais de ação com frequências maiores. Na Figura 11.19, o axônio do nervo vestibulococlear dispara mais rápido para sons de mesma frequência quando a intensidade estiver aumentada. Além disso, estímulos mais intensos produzem movimentos da membrana basilar que se propagam a distâncias maiores, os quais levam à ativação de mais células ciliadas. Esse aumento no número de células ciliadas ativadas causa uma ampliação da faixa de frequência para a qual uma única fibra do nervo vestibulococlear responde. O volume do som que percebemos está correlacionado ao número de neurônios ativos do nervo vestibulococlear (e ao longo de toda a via auditiva) e com as suas frequências de disparo de potenciais de ação.

Frequência do Estímulo, Tonotopia e Sincronia de Fase

A partir das células ciliadas na cóclea, através dos vários núcleos que levam ao córtex auditivo, a maioria dos neurônios é sensível à frequência do estímulo. Os neurônios são mais sensíveis à sua frequência característica. Como a frequência está representada no sistema nervoso central?

Tonotopia. A sensibilidade à frequência é principalmente consequência da mecânica da membrana basilar, uma vez que o som de diferentes frequências deforma ao máximo diferentes porções da membrana. A frequência que produz

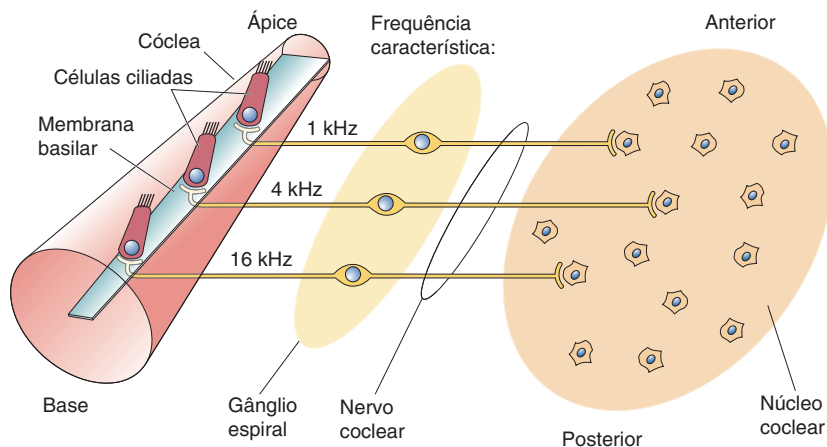


▲ FIGURA 11.19

A resposta de um axônio do nervo coclear a diferentes frequências sonoras. Esse neurônio está sintonizado por frequência, e sua maior resposta ocorre na frequência característica. (Fonte: adaptada de Rose, Hind, Anderson e Brugge, 1971, Fig. 2.)

► FIGURA 11.20

Mapas tonotópicos na membrana basilar e no núcleo coclear. Da base ao ápice da cóclea, a membrana basilar ressoa com frequências progressivamente menores. Essa tonotopia está preservada no nervo auditivo e no núcleo coclear. No núcleo coclear, existem bandas de células com frequências características similares; as frequências características aumentam progressivamente da região anterior à posterior.



uma deformação máxima da membrana basilar diminui progressivamente, ao longo de sua extensão, no sentido da base ao ápice da cóclea. Esse é um exemplo de tonotopia, como discutimos anteriormente. Existe uma representação tonotópica correspondente no nervo auditivo; os axônios do nervo auditivo conectados às células ciliadas próximas à membrana basilar apical têm frequências características mais baixas, ao passo que aqueles conectados às células ciliadas próximas à membrana basilar basal têm frequências características altas (Figura 11.20). Os axônios auditivos do nervo vestibulococlear fazem sinapse nos núcleos cocleares conforme um padrão organizado, baseado nas frequências características. Os neurônios vizinhos possuem frequências características similares, e existe uma relação sistemática entre a posição no núcleo coclear e a frequência característica. Em outras palavras, existe um mapa da membrana basilar dentro dos núcleos cocleares.

Devido ao fato de a tonotopia ocorrer por todo o sistema auditivo, a localização dos neurônios ativos nos núcleos da via auditiva é uma indicação da frequência sonora. Existem duas razões, contudo, para que a frequência seja codificada de alguma outra maneira além do local de ativação máxima nos mapas tonotópicos. Uma razão é que esses mapas não contêm neurônios com frequências características muito baixas, com valores inferiores a cerca de 200 Hz. Consequentemente, o local de ativação máxima pode ser o mesmo para um tom de 50 Hz como para um de 200 Hz, de forma que deve haver alguma outra maneira de os distinguir. A segunda razão para que algum outro fator além da tonotopia seja necessário é que a região da membrana basilar que é maximamente deslocada por um som depende de sua intensidade além de sua frequência (ver Figura 11.19). Para uma frequência determinada, um som mais intenso produzirá uma deformação máxima em uma posição mais adiante na membrana basilar do que um som menos intenso.

Sincronia de Fase. O momento exato do disparo neural fornece um tipo adicional de informação sobre a frequência sonora que complementa a informação derivada dos mapas tonotópicos. Registros obtidos de neurônios no nervo auditivo mostram **sincronia de fase**, isto é, o disparo consistente de uma célula na mesma fase de uma onda sonora (Figura 11.21). Imagine uma onda sonora como uma variação senoidal na pressão do ar. Um neurônio sincroniza seus disparos de potenciais de ação nos picos, ou nos cavados, ou em qualquer outra posição constante da onda. Nas frequências baixas, alguns neurônios disparam potenciais de ação cada vez que o som está em uma determinada fase (Figura 11.21a). Isso facilita para determinar a frequência sonora: deve ser a mesma que a frequência dos potenciais de ação do neurônio.

A sincronia de fase pode ocorrer até mesmo se um potencial de ação não foi disparado uma vez em cada ciclo (Figura 11.21b). Por exemplo, um neurônio

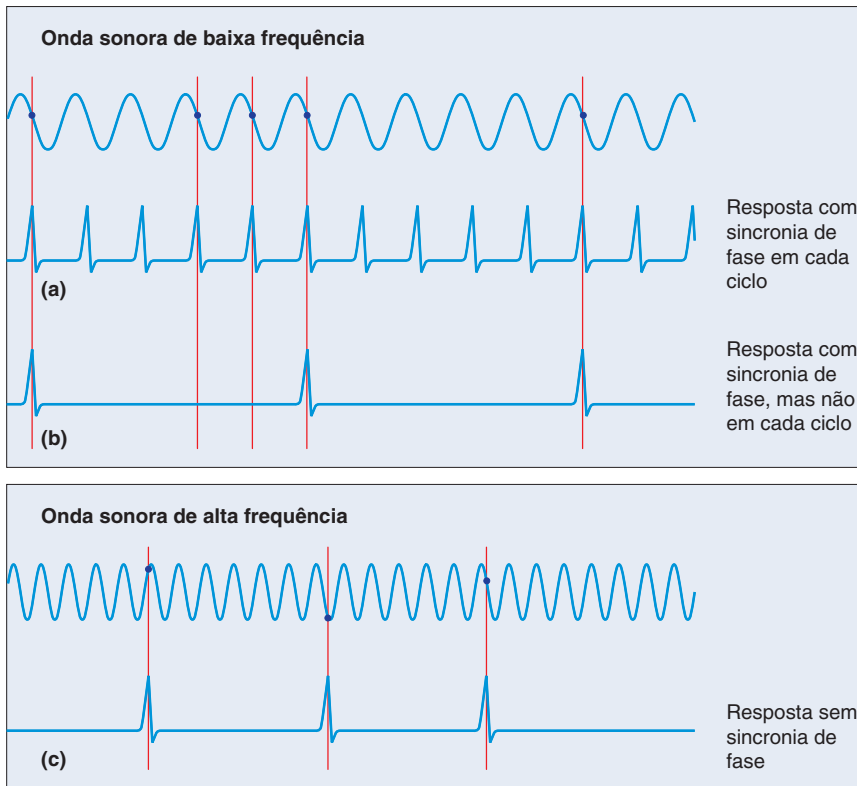


FIGURA 11.21

Sincronia de fase na resposta dos axônios do nervo coclear. O som a uma frequência baixa pode causar uma sincronia de fase, tanto com (a) cada ciclo do estímulo como (b) em alguma fração dos ciclos. (c) Em altas frequências, a resposta ao estímulo não tem uma relação de fase fixa.

pode responder a um som de 1.000 Hz com um potencial de ação em somente 25% dos ciclos do sinal aferente, porém esses potenciais de ação ocorrerão sempre na mesma fase do som. Considerando um grupo desses neurônios, cada um respondendo a um ciclo diferente do sinal aferente, é possível obter-se uma resposta para cada ciclo (feita por alguns membros do grupo de neurônios) e, assim, uma medida exata da frequência sonora. É provável que frequências de som intermediárias estejam representadas pela atividade associada de vários neurônios, cada um dos quais disparando de maneira sincronizada com alguma fase do ciclo; isso é chamado de **princípio das salvas**. A sincronia de fase ocorre com ondas sonoras de até cerca de 5 kHz. Acima desse nível, os potenciais de ação disparados por um neurônio ocorrerão ao acaso nas fases da onda sonora (Figura 11.21c), uma vez que a variabilidade intrínseca na precisão do tempo em que ocorrem os potenciais de ação se torna comparável ao intervalo de tempo entre ciclos sucessivos de som. Em outras palavras, os ciclos das ondas sonoras serão rápidos demais para que os potenciais de ação de cada neurônio possam mostrar sincronia no tempo de forma precisa. Dessa forma, acima de 5 kHz, as frequências são representadas somente pela tonotopia.

Muitos neurônios auditivos do tronco encefálico possuem propriedades de membrana peculiares que os tornam sensíveis especificamente ao tempo exato de suas aferências sinápticas. Adaptações para a precisão de tempo são especialmente notáveis nos neurônios dos núcleos cocleares, conforme é demonstrado nas pesquisas de Donata Oertel e colaboradores, da Universidade de Wisconsin (Quadro 11.4).

Para resumir, eis como diferentes frequências são representadas pelos neurônios do tronco encefálico: para frequências muito baixas, é utilizada a sincronia de fase; nas frequências intermediárias, tanto a sincronia de fase como a tonotopia são utilizadas; em altas frequências, somente a tonotopia serve para identificar a frequência sonora.



QUADRO 11.4 A ROTA DA DESCOBERTA

Captura do Ritmo

por Donata Oertel



Enquanto a frequência de potenciais de ação leva informação a toda parte no sistema nervoso, a escala de tempo na qual os neurônios trabalham varia significativamente. Os neurônios dos núcleos auditivos no tronco encefálico disparam com uma precisão temporal melhor que 200 ms. Isso contrasta com os neurônios corticais, cujas respostas a estímulos idênticos são centenas de vezes menos precisas. No sistema auditivo, a precisão de tempo dos disparos transmite informação sensorial importante sobre a frequência dos sons e se os sons vêm da direita ou da esquerda.

Em meados da década de 1960, os computadores tornaram possível análises detalhadas sobre a relação entre as formas das ondas sonoras e o disparo dos neurônios. Esses estudos, alguns dos quais realizados pelos meus colaboradores da Universidade de Wisconsin, revelaram que os neurônios auditivos codificam a frequência do som não apenas pela sua posição no mapa tonotópico, mas também pelo disparo em fase com os sons, pela sincronia de fase. Esse código temporal falha para frequências sonoras superiores a 5 kHz, uma vez que os disparos dos neurônios não são suficientemente precisos para determinar períodos mais curtos que 200 ms.

A sincronia de fase para frequências baixas é valiosa para os seres humanos. Primeiro, porque nossa impressionante habilidade para distinguir tons tão parecidos quanto 1.000 Hz e 1.002 Hz dependem, aparentemente, da sincronia de fase detectada por neurônios do tronco encefálico. Os neurônios que detectam a sincronia de fase também detectam o tempo relativo de chegada de um som aos dois ouvidos a cada ciclo do som, um mecanismo importante para localizar sons no plano horizontal.

Como os neurônios podem transmitir informação com uma precisão de 200 ms através de múltiplas sinapses – das células ciliadas aos neurônios do gânglio espiral, aos neurônios do núcleo coclear, aos neurônios da oliva superior – utilizando potenciais sinápticos e potenciais de ação cujas durações são da ordem de milissegundos? Para obter isso, os disparos dos neurônios pós-sinápticos devem seguir os disparos dos neurônios pré-sinápticos de forma rápida e com retardo de tempo invariável.

Em 1979, Bill Rhode, Phil Smith e eu começamos a abordar essas questões, fazendo registros intracelulares em gatos anestesiados, mas estes experimentos eram terrivelmente difíceis. Um dos problemas era que os núcleos auditivos do tronco encefálico são muito difíceis de serem acessados, pois estão circundados pelo cerebelo, pelo ouvido interno e pela mandíbula. Outra dificuldade era a pulsação sanguínea e os movimentos respiratórios que tornaram os microeletrodos instáveis. Em 1980, eu percebi que poderia eliminar essas dificuldades realizando os registros em fatias encefálicas, uma técnica que tem sido utilizada para o estudo do hipocampo de roedores e do tronco encefálico de galinhas. Eu desenvolvi uma preparação com fatia de núcleos cocleares de camundongo. Havia muitos detalhes no planejamento. Eu tinha de aprender a remover o tronco encefálico, sem provocar o estiramento do nervo coclear, otimizar as propriedades da solução salina que banhava os tecidos, gerar um fluxo de salina rápido o su-

ficiente para promover uma troca de gases eficiente, mas não turbulenta que empurrasse os eletrodos para fora das células. Uma das primeiras coisas que descobri é que os neurônios auditivos têm resistência de membrana extremamente baixa e constante de tempo rápida. Essas propriedades os ajudam a aguçar a informação e a transmitir com a medida de tempo precisa. Os neurônios auditivos são especializados em precisão também de outras maneiras. As suas sinapses liberam correntes excepcionalmente grandes, utilizando os subtipos mais rápidos de receptores de glutamato para despolarizar rapidamente células com resistências baixas.

Uma função crítica de alguns neurônios auditivos é a *deteção de coincidência* – a capacidade de detectar quando duas aferências chegam ao mesmo tempo. Dois grupos de neurônios auditivos, as células octopus dos núcleos cocleares e as células principais do núcleo da oliva superior, são detectores de coincidência verdadeiramente extraordinários. Nace Golding, Ramazan Bal e Michael Ferragamo, trabalhando no meu laboratório, demonstraram que as células octopus possuem tipos de canais iônicos sensíveis à voltagem excepcionalmente grandes e mutuamente opostos. Estes conferem às células constantes de tempo curtas, permitindo-as que detectem coincidência na faixa de tempo de submilissegundos.

Nace e eu estávamos intrigados com o fato de que os potenciais sinápticos somam em frações de um milissegundo, ainda que as aferências do nervo coclear às células octopus sejam ativadas por uma onda que se propaga ao longo da cóclea em uma fração de múltiplos milissegundos. Matthew McGinley nos auxiliou a resolver este enigma. As células octopus receberam esse nome por possuírem dendritos que se estendem em uma única direção; os corpos celulares emitem os dendritos por todo o arranjo tonotópico dos axônios do nervo auditivo, de modo que as primeiras aferências sinápticas (sintonizadas para altas frequências) atingem a ponta dos dendritos, ao passo que as aferências sinápticas que chegam depois (sintonizadas para baixas frequências) terminam próximo ao corpo celular. Os potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) levam um tempo para se propagarem ao longo dos dendritos das células octopus e, assim, diferentes retardos dendríticos compensam os retardos da propagação da onda na cóclea, permitindo que as células octopus sinalizem a ocorrência dos estímulos simples e o início dos sons complexos com um único potencial de ação precisamente ajustado no tempo. Quando Nace se estabeleceu em seu próprio laboratório, ele estudou as células principais da oliva superior medial, com as quais comparou a precisão de tempo das aferências dos dois ouvidos. Ele descobriu que havia muitas maneiras similares às utilizadas pelas células octopus, com as quais ele tinha trabalhado como estudante de pós-graduação. Ambas as células possuem canais iônicos especializados que as tornam rápidas, ambas usam seus dendritos para detectar os PEPS coincidentes e, ainda, ambas equilibram a sua necessidade de disparar potenciais de ação com a sua necessidade de integrar as aferências sem a interferência dos potenciais de ação. E ambas são diabolicamente difíceis de serem registradas *in vivo*!

MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO DO SOM

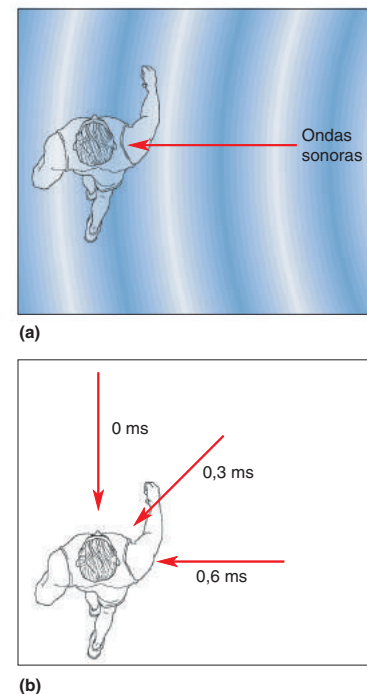
Enquanto o uso da informação da frequência é essencial para a interpretação dos sons de nosso ambiente, a localização do som pode ser de importância crítica para a sobrevivência. Se um predador está prestes a alcançar você, encontrar a fonte de um som repentino e fugir é muito mais importante do que analisar as sutilezas do som. Os seres humanos não são mais devorados frequentemente por animais selvagens, mas existem outras situações nas quais a localização do som pode ser útil. Se você tenta atravessar a rua sem nenhum cuidado, a localização da buzina de um carro poderá ser tudo o que o salvará. O conhecimento atual dos mecanismos subjacentes à localização do som sugere que empreguemos técnicas diferentes para localizar as fontes de som no plano horizontal (esquerdo-direito) e no plano vertical (acima-abaixo).

Se você fechar os seus olhos e tapar um ouvido, poderá localizar um pássaro cantando enquanto ele voa sobre a sua cabeça quase tão bem como se você estivesse com os dois ouvidos abertos. Entretanto, se você tentar localizar a posição horizontal de um pato grasnando enquanto nada em um lago, descobrirá que é muito menos capaz de fazer isso utilizando apenas um ouvido. Assim, uma boa localização horizontal requer uma comparação dos sons que alcançam os dois ouvidos, ao passo que, para uma boa localização vertical, isso não é necessário.

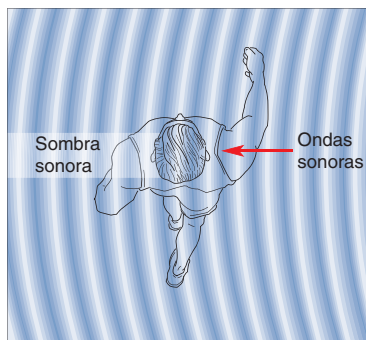
A Localização do Som no Plano Horizontal

Uma informação óbvia para a localização da fonte sonora é o tempo que o som leva para alcançar cada ouvido. Se nós não estivermos de frente diretamente para a fonte sonora, o som levará mais tempo para alcançar um ouvido que o outro. Por exemplo, se um ruído repentino vem da sua direita, este alcançará primeiro o seu ouvido direito (Figura 11.22a) e, depois, seu ouvido esquerdo, o que é conhecido como *retardo temporal interauricular*. Se a distância entre os seus ouvidos for de 20 cm, o som que vem da direita, perpendicular à sua cabeça, alcançará o seu ouvido esquerdo 0,6 ms após alcançar o seu ouvido direito. Se o som vier diretamente de frente, não há retardo interauricular. Em ângulos intermediários entre a direção frontal e a direção perpendicular, o retardo terá valores entre 0 e 0,6 ms (Figura 11.22b). Sons da esquerda produzirão retardos de tempo inversos aos da direita. Assim, existe uma relação simples entre a localização e o retardo interauricular. Detectado por neurônios especializados do tronco encefálico, o retardo permite-nos localizar a fonte sonora no plano horizontal. Os retardos interauriculares que somos capazes de detectar são impressionantemente curtos. As pessoas podem discriminar a direção de uma fonte sonora no plano horizontal com uma precisão de cerca de 2 graus. Para isso, é necessário que se discrimine uma diferença de 11 ms entre o tempo que o som leva para alcançar os dois ouvidos.

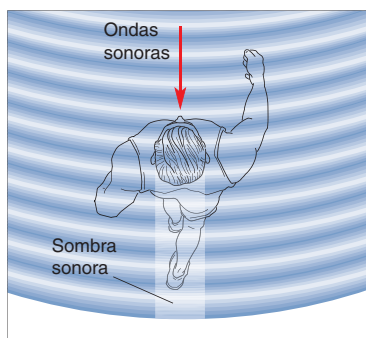
Se não ouvirmos o início de um som, por este ser um tom contínuo e não um ruído repentino, não poderemos saber os tempos de chegada inicial do som aos dois ouvidos. Assim, tons contínuos acrescentam uma certa dificuldade para a localização do som, por estarem sempre presentes em ambos os ouvidos. Ainda podemos, contudo, utilizar o tempo de chegada para localizar o som contínuo de uma maneira um pouco diferente daquela para localizar o som repentino. A única coisa que pode ser comparada entre tons contínuos é o tempo no qual a mesma fase da onda sonora alcança cada ouvido. Imagine que você está exposto a um som de 200 Hz vindo da direita. Nessa frequência, um ciclo de som alcança 172 cm, o que é muito maior do que os 20 cm de distância entre os dois ouvidos. Após um pico da onda de pressão sonora passar pelo ouvido direito, demorará 0,6 ms, o tempo que o som leva para percorrer 20 cm, antes de você detectar o pico no ouvido esquerdo. Obviamente, se o som vem diretamente de sua frente, os picos da onda de um tom contínuo alcançam os ouvidos simultaneamente.



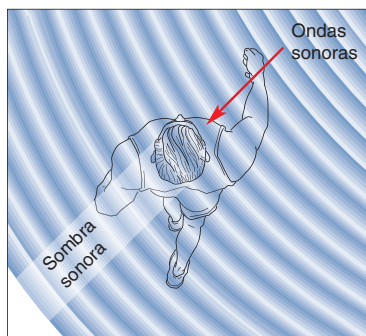
▲ FIGURA 11.22
Retardo temporal interauricular como uma informação para a localização do som. (a) As ondas sonoras provenientes do lado direito alcançarão primeiro o ouvido direito e ocorrerá um considerável retardo interauricular antes de o som chegar ao ouvido esquerdo. (b) Se o som vem diretamente da frente, não ocorre nenhum retardo interauricular. São mostrados os retardos de tempo para três direções diferentes do som.



(a)



(b)



(c)

▲ FIGURA 11.23

Diferença de intensidade interauricular como uma informação para a localização do som. (a) Quando o som de alta frequência vem da direita, a cabeça projetará uma sombra sonora à esquerda. O som de menor intensidade na orelha esquerda é uma informação de que o som veio da direita. (b) Se o som vem diretamente da frente, uma sombra sonora é projetada para trás da cabeça, porém o som atinge os dois ouvidos com a mesma intensidade. (c) O som vindo de um ângulo oblíquo gera uma sombra parcial ao ouvido esquerdo.

Pelo fato de a onda sonora ter um comprimento maior do que a distância entre os dois ouvidos, podemos utilizar o retardo interauricular do pico da onda de maneira confiável para determinar a localização do som.

As coisas são mais complicadas com tons contínuos de frequências altas. Suponha que o som vindo da direita tenha, agora, uma frequência de 20.000 Hz, ou seja, um ciclo do som alcança 1,7 cm. Após o pico alcançar o ouvido direito, este ainda terá 0,6 ms para alcançar o ouvido esquerdo? Não! Ele leva muito menos tempo, porque muitos picos de onda de alta frequência se formam na distância entre os seus ouvidos. Não existe mais uma relação simples entre a direção do som e o tempo de chegada dos picos aos dois ouvidos. O tempo de chegada interauricular simplesmente não é mais útil para a localização dos sons contínuos com frequências altas, para as quais um ciclo da onda sonora seja menor do que a distância entre os seus ouvidos (i.e., maior do que aproximadamente 2.000 Hz).

Felizmente, o encéfalo dispõe de outro processo para a localização de sons de altas frequências. Existe uma *diferença de intensidade interauricular* entre os dois ouvidos, uma vez que a sua cabeça efetivamente lança uma sombra sonora (Figura 11.23). Existe uma relação direta entre a direção do som que chega e a direção para a qual a sua cabeça emite uma sombra sonora para um ouvido. Se o som vem diretamente da direita, o ouvido esquerdo o escutará com uma intensidade significativamente menor (Figura 11.23a). Com sons oriundos diretamente da frente, a mesma intensidade alcança os dois ouvidos (Figura 11.23b), e com sons vindos de direções intermediárias, ocorrem diferenças de intensidade intermediárias (Figura 11.23c). Os neurônios sensíveis às diferenças de intensidade podem utilizar essa informação para localizar o som. A informação da intensidade não pode ser utilizada para localizar sons com frequências mais baixas, uma vez que as ondas sonoras nessas frequências sofrem difração, contornando a cabeça, e as intensidades serão aproximadamente equivalentes para os dois ouvidos. Não se forma nenhuma sombra sonora sob baixas frequências.

Resumiremos os dois processos para a localização do som no plano horizontal. Com sons na faixa de 20 a 2.000 Hz, o processo envolve *retardo temporal interauricular*. De 2.000 a 20.000 Hz, utiliza-se a diferença de intensidade interauricular. Esses dois processos em conjunto constituem a **teoria duplex de localização do som**.

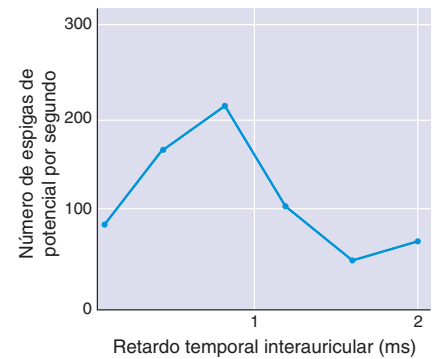
A Sensibilidade dos Neurônios Binauriculares à Localização do Som.

A partir do que foi discutido sobre a via auditiva, deve ser lembrado que os neurônios dos núcleos cocleares recebem aferências somente do nervo vestibulococlear ipsilateral. Assim, todas essas células são *neurônios monoauriculares*, pois somente respondem ao som que alcançou um ouvido. Entretanto, em todos os demais estágios de processamento no sistema auditivo, existem *neurônios binauriculares*, cujas respostas são influenciadas pelo som proveniente de ambos os ouvidos. As propriedades de resposta de neurônios binauriculares implicam no fato de estes assumirem uma função importante na localização do som no plano horizontal.

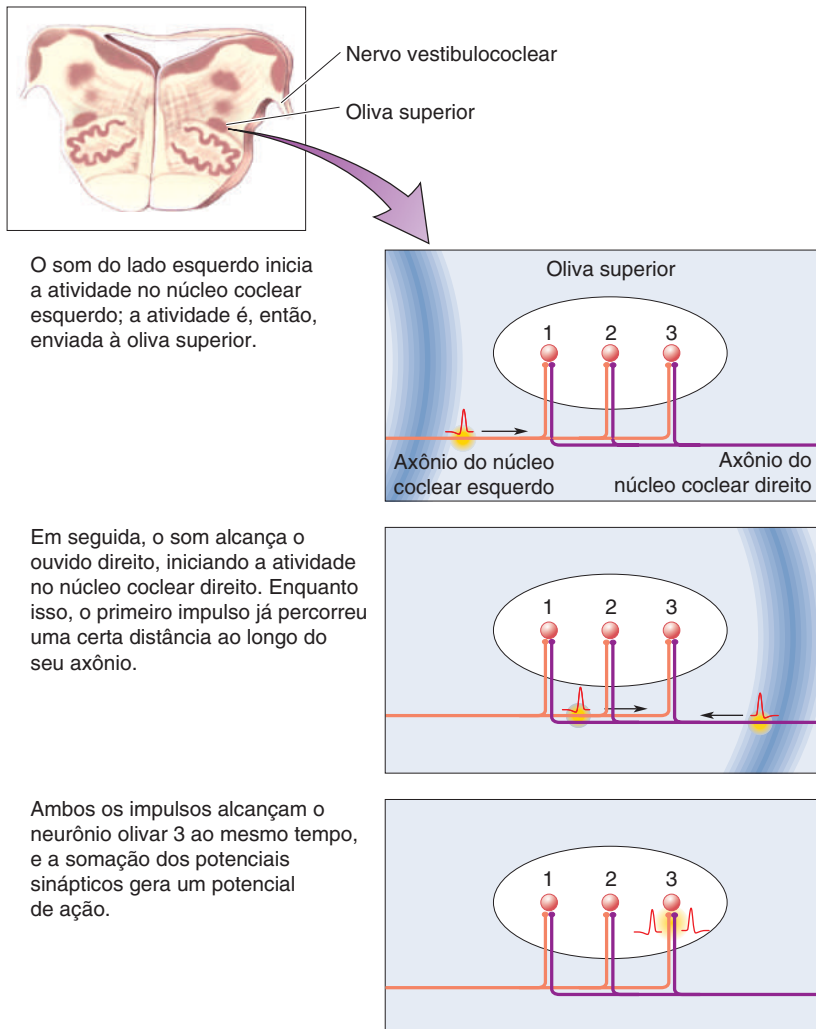
A primeira estrutura da via auditiva com neurônios binauriculares é a oliva superior. Ainda que exista alguma controvérsia acerca da relação entre a atividade desses neurônios e a localização comportamental do som, há várias correlações muito convincentes. Os neurônios da oliva superior recebem aferências dos núcleos cocleares de ambos os lados do tronco encefálico (Figura 11.18). As células dos núcleos cocleares que se projetam à oliva superior mostram, em geral, respostas com sincronia de fase às aferências sonoras de frequência mais baixa. Consequentemente, um neurônio da oliva que recebe potenciais de ação dos núcleos cocleares esquerdo e direito pode computar o retardo de tempo interauricular. Os registros obtidos da oliva superior mostram que cada neurônio responde de forma característica mais intensa a um determinado retardo

interauricular (Figura 11.24). Devido ao fato de o retardo interauricular variar com a localização do som, cada um desses neurônios pode estar codificando uma determinada posição no plano horizontal.

Como um circuito neural pode produzir neurônios sensíveis ao retardo interauricular? Uma possibilidade é utilizar axônios como *linhas de retardo* e medir pequenas diferenças de tempo de forma precisa. Um som que atinge o ouvido esquerdo dispara potenciais de ação no núcleo coclear esquerdo, que se propagam ao longo de axônios para a oliva superior (Figura 11.25). Passados 0,6 ms após atingir o ouvido esquerdo, o som atinge o ouvido direito (considerando-se que o som venha diretamente da esquerda) e dispara potenciais de ação em axônios do núcleo coclear direito. Entretanto, devido à maneira como os axônios e os neurônios estão organizados na oliva, os potenciais de ação de cada lado levam tempos diferentes para chegar aos vários neurônios pós-sinápticos na oliva. Por exemplo, o axônio do núcleo coclear esquerdo tem uma via mais longa a percorrer até o neurônio 3 na Figura 11.25 do que o axônio do núcleo coclear direito; portanto, a chegada do potencial de ação da esquerda se atrasa exatamente o tempo suficiente para que coincida com a chegada do potencial de ação da direita. Ao chegarem exatamente ao mesmo tempo, os potenciais de ação dos dois lados produzem PEPS que se somam, produzindo um PEPS maior, que excita mais intensamente o neurônio olivar 3 do que um PEPS de cada ouvido separadamente. Quando um



▲ **FIGURA 11.24**
Respostas de um neurônio da oliva superior sensível ao retardo temporal interauricular. Este neurônio tem sensibilidade ótima para um retardo de cerca de 1 ms.



◀ **FIGURA 11.25**
Linhas de retardo e sensibilidade neuronal ao retardo interauricular.

retardo interauricular é maior ou menor do que 0,6 ms, os potenciais de ação não chegam juntos, e, assim, os PEPS que os neurônios disparam não resultam em uma soma importante.

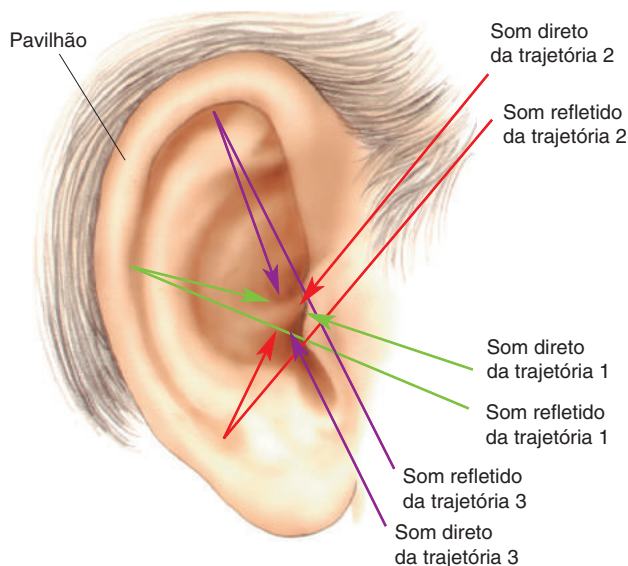
Outros neurônios da oliva superior estão sintonizados para outros tempos interauriculares, devido às diferenças sistemáticas no arranjo das linhas de retardo axonais. Para medir as diferenças no tempo de ativação das fibras aferentes tão corretamente quanto for possível, muitos neurônios e sinapses do sistema auditivo estão especialmente adaptados para operações rápidas; seus potenciais de ação e PEPS são muito mais rápidos do que os da maioria dos outros neurônios encefálicos. Contudo, existem limites para as medidas de tempo auditivo desse tipo. A sincronia de fase é essencial para uma comparação precisa das marcações de tempo das aferências, e como a sincronia de fase ocorre somente com frequências relativamente baixas, os retardos interauriculares são úteis apenas para a localização dos sons com frequência relativamente baixa.

O mecanismo descrito na Figura 11.25 foi demonstrado em encéfalo de aves, mas é improvável que os mamíferos calculem os retardos interauriculares exatamente dessa maneira. Estudos em gerbilos sugerem que a inibição sináptica, e não as linhas de retardo axonais, é que gera a sensibilidade dos neurônios olivares superiores ao retardo interauricular. É possível que tanto a inibição como as linhas de retardo axonais trabalhem juntas para esse propósito.

Além da sensibilidade ao retardo interauricular, os neurônios da oliva superior são sensíveis à outra informação da localização do som, a intensidade interauricular. Um tipo de neurônio fica moderadamente excitado pelo som que atinge cada ouvido, mas mostra uma resposta máxima somente quando ambos os ouvidos são estimulados. O outro tipo de neurônio fica excitado pelo som de um ouvido, mas inibido pelo som do outro ouvido. Presumivelmente, ambos os tipos de neurônios contribuem para a localização horizontal do som com frequência alta por codificação de diferenças na intensidade interauricular.

A Localização do Som no Plano Vertical

A comparação das aferências provenientes de ambos os ouvidos não é muito útil para localizar sons no plano vertical, pois, como as fontes sonoras emitem sons que se movem para cima ou para baixo, não há diferença no retardo de



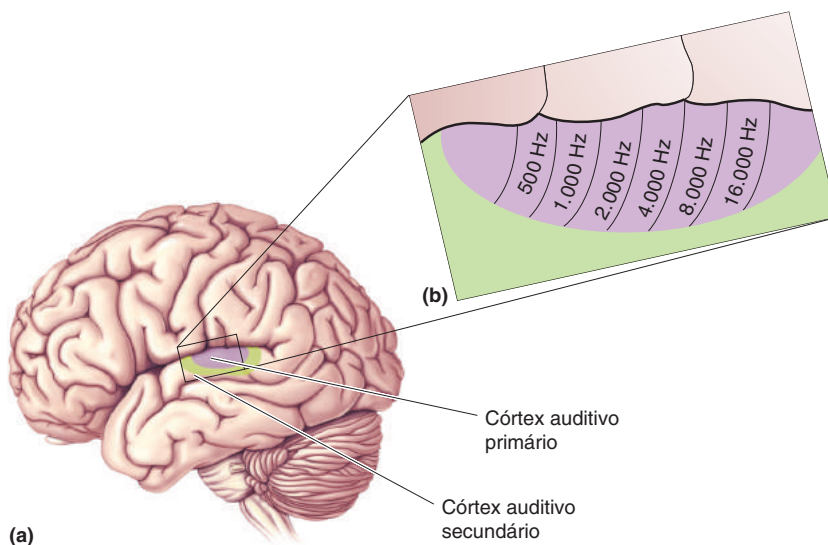
► **FIGURA 11.26**
A localização vertical do som com base nas reflexões do som pelo pavilhão do ouvido.

tempo interauricular, nem na variação de intensidade interauricular. Essa é a explicação de por que tapar um dos ouvidos afeta muito menos a localização dos sons no plano vertical do que no plano horizontal, como foi mencionado anteriormente. Para dificultar a localização dos sons verticais, você deve colocar um tubo no canal auditivo que evite o efeito do pavilhão. As curvas sinuosas do ouvido externo são essenciais para estimar a elevação de uma fonte sonora. As saliências e as depressões aparentemente produzem reflexões do som que entra no ouvido. Os retardos de tempo entre as vias direta e refletida mudam à medida que a fonte sonora se move verticalmente (Figura 11.26). A combinação dos sons, direto e refletido, é sutilmente diferente quando vem de cima ou de baixo. Além disso, o ouvido externo permite que os sons de frequência mais alta entrem no canal auditivo de forma mais eficiente quando estes vêm de uma fonte elevada. A localização vertical do som é seriamente prejudicada se as emiências e depressões do pavilhão forem cobertas.

Alguns animais são extremamente habilidosos para localizar som vertical, mesmo sem possuir um pavilhão. Por exemplo, uma coruja de celeiro pode arremeter em descida rápida sobre um camundongo que guincha no escuro, localizando-o precisamente por meio do som, e não com sua visão. Embora as corujas não possuam pavilhão, elas utilizam as mesmas técnicas que utilizamos para a localização horizontal (diferenças interauriculares), pois seus ouvidos estão em alturas diferentes na cabeça. Alguns animais possuem um sistema mais “ativo” para a localização do som do que os seres humanos e as corujas. Certos morcegos emitem sons que são refletidos pelos objetos, e esses ecos são utilizados para localizar objetos sem empregar a visão. Muitos morcegos detectam e capturam insetos por meio de sons refletidos, de forma análoga ao sonar utilizado por navios. Em 1989, James Simmons, da Universidade Brown, fez a surpreendente descoberta de que os morcegos podem discriminar retardos temporais tão mínimos quanto 0,00001 ms. Essa descoberta, a princípio, desafia a nossa compreensão de como o sistema nervoso, utilizando potenciais de ação que duram quase um milissegundo, pode realizar discriminações temporais tão precisas.

CÓRTEX AUDITIVO

Os axônios que deixam o NGM se projetam ao córtex auditivo através da cápsula interna em um arranjo denominado *radiação acústica*. O córtex auditivo primário (A1) corresponde à área 41 de Brodmann no lobo temporal (Figura 11.27a).



◀ FIGURA 11.27

Córtex auditivo primário. (a) Áreas do córtex auditivo primário (em lilás) e córtex auditivo secundário (em verde) no lobo temporal superior. (b) Organização tonotópica do córtex auditivo primário. Os números indicam as frequências características.

A estrutura de A1 e das áreas auditivas secundárias é, em muitos aspectos, similar às áreas correspondentes do córtex visual. A camada I contém poucos corpos celulares, e as camadas II e III contêm principalmente células piramidais pequenas. A camada IV, onde terminam os axônios do núcleo geniculado medial, é composta de células granulares densamente agrupadas. As camadas V e VI contêm principalmente células piramidais, geralmente maiores do que aquelas das camadas superficiais. Analisaremos como esses neurônios corticais respondem ao som.

Propriedades das Respostas Neurais

Em geral, os neurônios da área A1 de macacos (e supostamente de seres humanos) estão sintonizados de maneira relativamente precisa para a frequência sonora e possuem frequências características que cobrem todo o espectro de som audível. Nas penetrações de eletrodos realizadas perpendiculares à superfície cortical nos macacos, as células registradas tendem a mostrar frequências características similares, sugerindo uma organização colunar com base na frequência. Na representação tonotópica de A1, as baixas frequências estão representadas rostral e lateralmente, ao passo que as altas frequências estão representadas caudal e medialmente (Figura 11.27b). Existem *bandas de isofrequência* que se distribuem no sentido mediolateral ao longo de A1. Em outras palavras, os neurônios dispostos em bandas que se estendem por A1 possuem frequências características muito similares.

No sistema visual, é possível descrever um grande número de neurônios corticais que possuem alguma variação no campo receptivo geral, o qual é



QUADRO 11.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Como Funciona o Córtex Auditivo? Pergunte a um Especialista

A função do sistema nervoso de um animal é ajudá-lo a manter-se vivo e a reproduzir-se. Diferentes espécies possuem hábitos e necessidades imensamente diferentes e, em alguns animais, evoluiu um sistema sensorial altamente especializado em processar seus estímulos preferidos. Os sistemas sofisticados destes especialistas sensoriais, como a coruja-de-celeiro e os morcegos, às vezes nos auxiliam a compreender como nós, generalistas sensoriais, funcionamos.

As corujas-de-celeiro encontram a presa (p. ex., um camundongo apressado) no escuro, escutando-a muito cuidadosamente. Elas são peritas em identificar e localizar sons fracos e alguns dos mecanismos neurais de localização do som foram compreendidos primeiro nas corujas. Os morcegos possuem uma técnica auditiva mais ativa e única, eles encontram o seu alimento (p. ex., uma mariposa esvoaçando) localizando-o pelo eco. O morcego emite sons breves e escutam os ecos fracos refletidos do alvo. Os morcegos necessitam de um córtex adaptado para a ecolocalização. O estudo do córtex de morcegos pode, seguramente, fornecer uma compreensão sobre o funcionamento do córtex auditivo nos morcegos, mas, também, pode nos fornecer ideias novas sobre o córtex humano.

Os estímulos mais interessantes para a ecolocalização dos morcegos são seus próprios sons emitidos e seus ecos. A linguagem de um morcego é muito limitada. Para a ecolocalização, a maioria dos morcegos emite guinchos altos a frequências ultrassônicas (20-100 kHz), utilizando um vocabulário de, essencialmente, uma palavra. O som emitido pelo morcego-de-bigodes (*Pteronotus parnellii*) é muito breve, não mais de 20 ms de duração; este consiste em uma parte in-

variável de frequência constante (FC), seguida de uma parte da emissão com frequência descendente – a frequência modulada (FM). A Figura A é um gráfico da emissão de som do morcego e do eco, mostrando as frequências dos sons representadas em relação ao tempo. À medida que voa, o morcego repete a emissão do som de forma contínua e rápida. Ao escutar o seu próprio chamado e o seu eco, o morcego compara-os cuidadosamente de muitas maneiras e constrói uma imagem auditiva notavelmente detalhada do mundo que o cerca. Por exemplo, o *retardo* entre o chamado e o seu eco depende da distância até o alvo refletor (1 ms de retardo para cada 17 cm de distância). Se o alvo está se movendo em direção ao morcego ou se afastando deste, em relação ao movimento do próprio morcego, a frequência do eco mostra um *desvio Doppler* mais alto ou mais baixo (imagine a variação na frequência do som da sirene de uma ambulância enquanto ela passa por você; uma variação de 1 kHz corresponde a uma velocidade de aproximadamente 3 m/s). O batimento das asas de uma mariposa causa um *ritmo* nos ecos, o que auxilia o morcego a reconhecer que está à sua frente um tipo particular de inseto, e não outra coisa menos comestível. Muitas outras variações sutis na frequência, precisão temporal, intensidade do som e padrão do eco indicam ao morcego outras características do alvo.

Nobuo Suga, da Universidade de Washington, tem estudado muito detalhadamente o processamento da informação do chamado-e-eco pelo córtex auditivo do morcego-de-bigodes. Suga observou que o córtex do morcego é uma mescla de distintas áreas auditivas. Muitas são especializadas

simples ou complexo. Até agora, não tem sido possível classificar os diversos campos receptivos auditivos em um número similarmente pequeno de categorias. Assim como nas etapas iniciais da via auditiva, os neurônios corticais possuem diferentes padrões temporais de resposta; alguns têm uma resposta transitória a um som breve, ao passo que outros têm uma resposta mais demorada.

Além da sintonia de frequência que ocorre na maioria das células, alguns neurônios estão sintonizados para a intensidade, fornecendo uma resposta máxima a uma determinada intensidade de som. Mesmo dentro de uma coluna vertical perpendicular à superfície cortical pode haver considerável diversidade nos graus de sintonia à frequência sonora. Alguns neurônios estão sintonizados de forma precisa para a frequência, e outros estão apenas sintonizados de maneira geral; o grau de sintonia não parece se correlacionar bem com as camadas corticais. Outros sons que produzem respostas nos neurônios corticais incluem os estalidos, as rajadas de ruídos, os sons de frequência modulada e as vocalizações. Buscar esclarecer a função desses neurônios que respondem a estímulos aparentemente complexos é um dos desafios que se impõe aos pesquisadores (Quadro 11.5).

Considerando a grande variedade dos tipos de resposta que os neurofisiologistas encontram ao estudar o córtex auditivo, você pode compreender por que é tranquilizador encontrar algum tipo de organização ou princípio de unificação. Um princípio organizacional já discutido é a representação tonotópica em muitas áreas auditivas. Um segundo princípio é a presença no córtex auditivo

em detectar determinadas características importantes para a ecolocalização, e outras parecem ser mais generalizadas. Por exemplo, uma grande região é dedicada ao processamento dos desvios Doppler dos ecos com cerca de 60 kHz, a parte da FC do som emitido pelo morcego; essa área processa informação sobre a velocidade e a localização do alvo. Três áreas separadas detectam o retardo dos chamados-e-ecos, e geram informação sobre a distância do alvo.

Os aspectos básicos das emissões sonoras de um morcego e das palavras faladas por um ser humano são similares, embora a fala humana seja muito mais lenta e com frequências sonoras mais baixas. As sílabas da linguagem hu-

mana consistem em combinações determinadas de períodos de FC, sequências de FM, pausas breves e salvas de ruídos. Por exemplo, a sílaba “ca” difere de “pa” porque as suas varreduras iniciais em FM desviam para diferentes direções (Figura B). O som “a” longo difere do “i” longo, uma vez que cada um utiliza combinações diferentes de FC. É muito provável que os circuitos neuronais que processam os sons da fala no córtex auditivo humano utilizem princípios muito similares àqueles do córtex de morcego. A interpretação daqueles sons da fala como palavras e a compreensão dos conceitos que essas implicam são temas do domínio da linguagem. Os mecanismos cerebrais da linguagem serão discutidos no Capítulo 20.

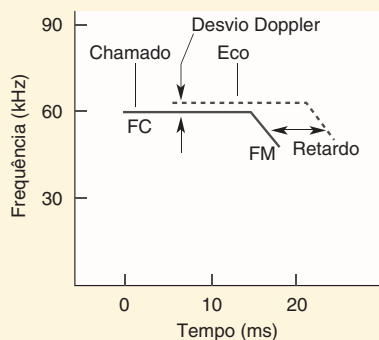


Figura A
Um chamado e o eco de um morcego. (Fonte: adaptada de Suga, 1995, p. 302.).

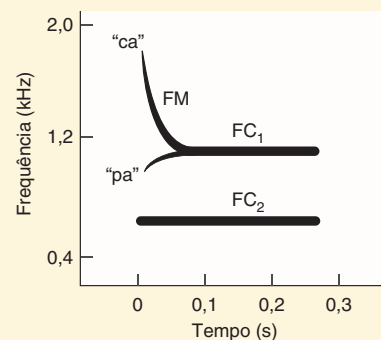


Figura B
As palavras faladas de um ser humano. (Fonte: adaptada de Suga, 1995, p. 296.)

de colunas de células com interação binauricular similar. Como nos níveis sub-corticais do sistema auditivo, é possível distinguir neurônios que respondam mais à estimulação de ambos os ouvidos do que para cada um separadamente, como também neurônios que são inibidos se ambos os ouvidos forem estimulados. Como já discutimos em relação à oliva superior, os neurônios sensíveis aos retardos temporais interauriculares e às diferenças de intensidade interauricular provavelmente assumem uma importante função na localização do som.

Além de A1, outras áreas corticais localizadas na superfície superior do lobo temporal respondem aos estímulos auditivos. Algumas dessas áreas auditivas superiores são tonotopicamente organizadas, ao passo que outras aparentemente não o são. Como no córtex visual, os estímulos que provocam uma resposta mais intensa nas áreas auditivas superiores tendem a ser mais complexos do que aqueles estímulos que excitam melhor os neurônios dos níveis inferiores do sistema. Um exemplo de especialização é a área de Wernicke, sobre a qual discutiremos no Capítulo 20. A destruição dessa área não interfere na sensação do som, porém prejudica seriamente a habilidade para interpretar a linguagem falada.

Os Efeitos de Lesões e Ablações do Córtex Auditivo

A ablação bilateral do córtex auditivo resulta em surdez, mas esta ocorre com mais frequência em função de uma lesão dos ouvidos (Quadro 11.6). Mesmo



QUADRO 11.6 DE ESPECIAL INTERESSE

Distúrbios Auditivos e Seus Tratamentos

Embora os efeitos de lesões corticais forneçam importante informação sobre o papel do córtex auditivo na percepção, o déficit perceptivo que todos nós associamos com o sistema auditivo, a surdez, resulta normalmente de problemas na cóclea ou próximo a esta. De forma convencional, a surdez está subdividida em duas categorias: a surdez de condução e a surdez neural.

A perda da audição resultante de um distúrbio na condução do som do ouvido externo à cóclea é chamada de *surdez condutiva*. Este déficit sensorial pode ser causado por algo tão simples como cera em excesso no ouvido ou por problemas mais sérios como a ruptura da membrana timpânica ou uma patologia dos ossículos. Várias doenças podem causar a fusão ou fixação dos ossículos ao osso do ouvido médio, prejudicando, assim, a transmissão sonora. Felizmente, a maioria dos problemas mecânicos do ouvido médio que interferem na condução do som pode ser tratada cirurgicamente.

A *surdez neurosensorial* está associada à perda tanto de neurônios do nervo coclear como das células ciliadas da cóclea. Ela resulta, algumas vezes, de tumores que afetam o ouvido interno. Pode ser causada, também, por fármacos que sejam tóxicos às células ciliadas, como a quinina e certos antibióticos, ou, ainda, exposição a sons altos, como uma explosão ou música em alto volume. Dependendo da extensão da perda celular, diferentes tratamentos são possíveis. Se a cóclea ou o nervo coclear de um lado está completamente destruído, a surdez é total naquele ouvido. Contudo, é mais comum a perda parcial de células ciliadas. Nesses casos, um aparelho auditivo pode ser utilizado para amplificar o som para as células ciliadas restantes. Em casos mais severos, nos quais a perda auditiva for bilateral, mantendo o nervo

auditivo intacto, os implantes cocleares são uma importante opção (ver Quadro 11.2).

Com a surdez, uma pessoa escuta menos sons do que o normal. Com o distúrbio auditivo chamado de *zumbido* ou *tinido auditivo* (do inglês, *tinnitus*), uma pessoa escuta ruídos nos ouvidos na ausência de qualquer estímulo sonoro externo. A sensação subjetiva pode assumir muitas formas, incluindo zumbido, sussurro e sibilo. Você pode ter uma forma moderada e temporária de tinido após ter estado em uma festa com música muito alta; os seus neurônios corticais podem ter se divertido, mas as suas células ciliadas estão em choque. O tinido é um distúrbio relativamente comum que pode interferir seriamente na concentração e no trabalho, caso persista. Você pode imaginar quanta distração haveria se estivesse constantemente ouvindo sussurros, zumbidos ou o som de papéis sendo amassados.

O zumbido pode ser um sintoma de vários problemas neurológicos. Embora frequentemente acompanhe doenças envolvendo a cóclea ou o nervo coclear, o zumbido pode resultar da exposição a sons altos ou à vascularização anormal do pescoço, ou, ainda, envelhecimento normal. Atualmente, considera-se que muitos dos sons fantasmas do zumbido são causados por alterações das estruturas auditivas centrais, inclusive do córtex auditivo. A lesão da cóclea ou do nervo auditivo pode induzir alterações encefálicas, como uma subsensibilização da inibição sináptica. Embora o tratamento clínico do zumbido seja, na maioria dos casos, apenas parcialmente bem-sucedido, o aborrecimento do ruído pode ser diminuído utilizando-se um mecanismo que produza um som de forma constante no ouvido(s) afetado(s). Por razões desconhecidas, o som real constante é menos desagradável que o som do zumbido que consegue ser bloqueado.

após lesões unilaterais do córtex auditivo, mantém-se um nível surpreendente de função auditiva normal. Isso é notadamente o contrário do que se observa no sistema visual, no qual uma lesão cortical unilateral do córtex estriado leva à cegueira completa em um hemisfério visual. A razão para uma maior preservação da função após lesões no córtex auditivo é que ambos os ouvidos enviam eferências ao córtex de ambos os hemisférios. Em seres humanos, o déficit primário que resulta de uma perda unilateral de A1 é a incapacidade para localizar a fonte da qual emana um som. Pode ser possível determinar de qual lado da cabeça vem um som, mas há pouca habilidade para localizar o som de forma mais precisa. A realização de tarefas como a discriminação da frequência ou da intensidade do som está próxima do normal.

Estudos com animais experimentais indicam que lesões menores podem produzir déficits específicos de localização. Devido à organização tonotópica de A1, é possível fazer uma lesão cortical restrita que destrua neurônios com frequências características dentro de uma faixa limitada de frequências. Ocorre, de maneira interessante, um déficit na localização apenas para sons que correspondam, a grosso modo, às frequências características das células que estão faltando. Esse resultado reforça a ideia de que a informação das diferentes bandas de frequência pode ser processada em paralelo por estruturas tonotopicamente organizadas.

O SISTEMA VESTIBULAR

Pode parecer estranho que tanto o ato de escutar música como o de andar de bicicleta envolvam sensações que são transduzidas por células ciliadas. O sistema vestibular informa sobre a posição e o movimento da cabeça, provendo-nos com o sentido do equilíbrio, além de auxiliar na coordenação dos movimentos da cabeça e dos olhos e nos ajustes da postura corporal. Enquanto o sistema vestibular opera normalmente, estamos, em geral, desatentos de seu funcionamento. Quando, entretanto, sua função é interrompida, resultam sensações desagradáveis, como sensações “de virar o estômago”, que normalmente associamos a doenças do movimento (ou cinetose): vertigem, náusea e uma sensação de desequilíbrio e movimentos incontroláveis dos olhos.

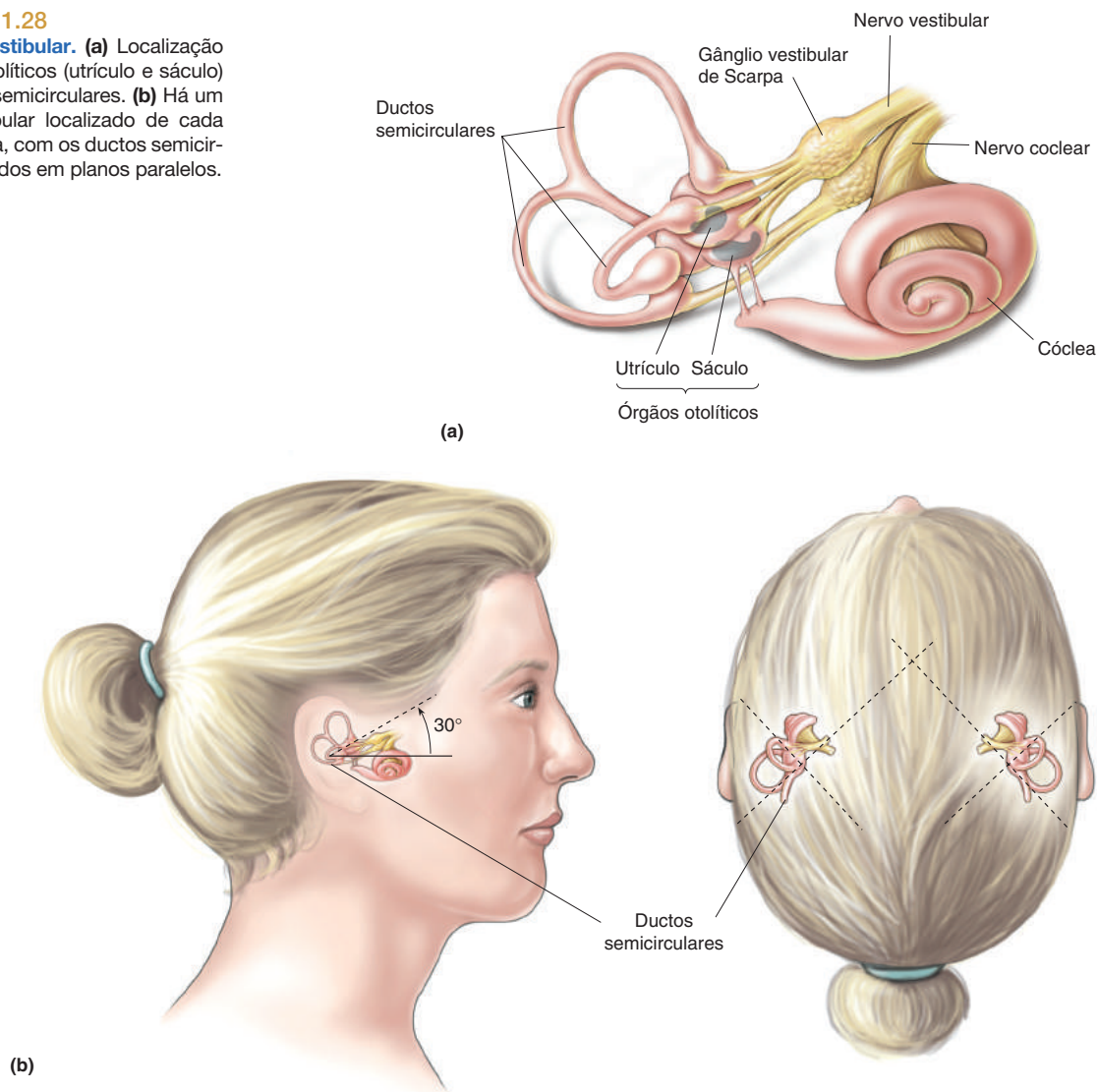
O Labirinto Vestibular

O sistema vestibular, assim como o sistema auditivo, utiliza células ciliadas para transduzir os movimentos. Estruturas biológicas comuns possuem frequentemente origens comuns. Nesse caso, os órgãos do equilíbrio e da audição dos mamíferos evoluíram dos órgãos da linha lateral presentes nos vertebrados aquáticos, peixes e anfíbios. Os órgãos da linha lateral consistem em pequenas fossas ou tubos ao longo das superfícies laterais de um animal. Cada fossa contém agrupamentos de células sensoriais similares às ciliadas, cujos cílios projetam-se para uma substância gelatinosa que se abre no meio aquático externo ao animal. A função dos órgãos da linha lateral em muitos animais é detectar as vibrações ou mudanças na pressão da água. Em alguns casos, também são sensíveis à temperatura ou a campos elétricos. Os órgãos da linha lateral desapareceram com a evolução dos répteis, mas a sensibilidade mecânica especial das células ciliadas foi adotada e adaptada para o uso pelas estruturas do ouvido interno, que derivaram da linha lateral.

Nos mamíferos, todas as células ciliadas estão confinadas em conjuntos de câmaras interconectadas, denominadas **labirinto vestibular** (Figura 11.28a). Já discutimos a respeito da porção auditiva do labirinto, a cóclea espiralada (Figura 11.6). O labirinto vestibular inclui dois tipos de estruturas com diferentes

► FIGURA 11.28

O labirinto vestibular. (a) Localização dos órgãos otolíticos (utrículo e sáculo) e dos ductos semicirculares. (b) Há um labirinto vestibular localizado de cada lado da cabeça, com os ductos semicirculares arranjados em planos paralelos.



funções: os **órgãos otolíticos**, que detectam a força da gravidade e as inclinações da cabeça, e os **ductos semicirculares**, que são sensíveis à rotação da cabeça. O propósito básico de cada estrutura é transmitir a energia mecânica, derivada do movimento da cabeça, às células ciliadas. Cada uma é sensível a um tipo diferente de movimento, não devido a diferenças nas células ciliadas, mas pelas estruturas especializadas dentro das quais estão dispostas as células ciliadas.

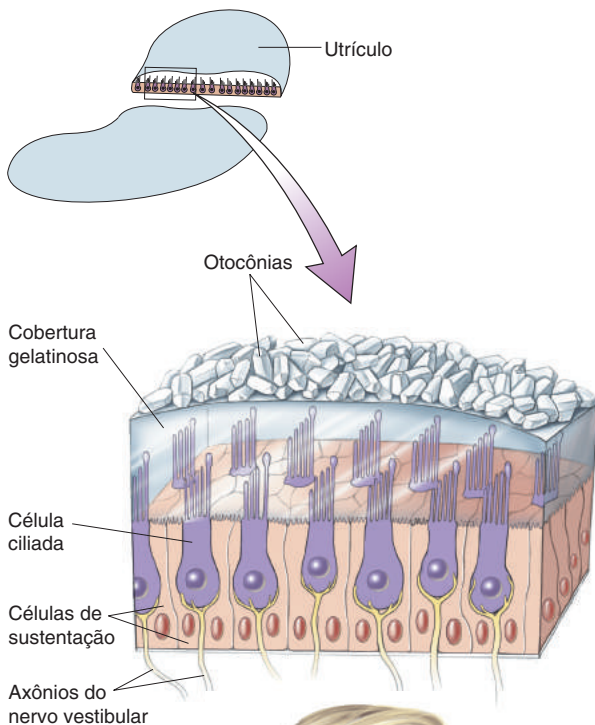
Os órgãos otolítico pareados, denominados *sáculo* e *utrículo*, são câmaras relativamente grandes próximas ao centro do labirinto. Os ductos semicirculares são as três estruturas em forma de arco do labirinto. Eles estão colocados em planos aproximadamente ortogonais entre si, o que indica que existe um ângulo de cerca de 90 graus entre qualquer um dos pares destes arcos (Figura 11.28b). Existe um conjunto de órgãos vestibulares de cada lado da cabeça, dispostos como imagens especulares entre si.

Cada célula ciliada dos órgãos vestibulares estabelece uma sinapse excitatória com a terminação de um axônio sensorial do *nervo vestibular*, um ramo do nervo vestibulococlear (VIII nervo craniano). Existem aproximadamente 20 mil axônios no nervo vestibular de cada lado da cabeça e seus corpos celulares estão situados no *gânglio vestibular de Scarpa*.

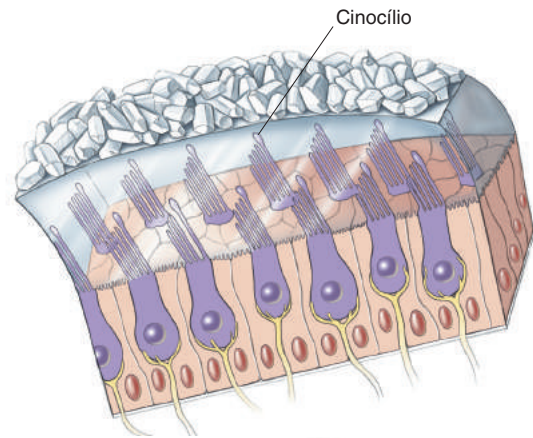
Os Órgãos Otolíticos

O sáculo e o utrículo detectam mudanças no ângulo da cabeça, como também a *aceleração linear* dela. Quando você inclina a cabeça, o ângulo entre os órgãos otolíticos e a direção da força gravitacional mudam. A aceleração linear também gera força em proporção à massa de um objeto. As forças decorrentes da aceleração linear são as do tipo que você encontra quando sobe ou desce de elevador ou em um carro, enquanto este arranca ou para. Em contrapartida, quando um carro ou elevador se move a uma velocidade constante, a aceleração é zero, de modo que não existe nenhuma força além da gravitacional. Eis por que você pode voar a 960 quilômetros por hora de forma estável em um avião e ainda se sentir perfeitamente imóvel; contudo, o repentino pulo que você sente durante uma turbulência aérea é outro exemplo das forças geradas pela aceleração linear e dos movimentos detectados pelos órgãos otolíticos.

Cada órgão otolítico contém um epitélio sensorial, chamado de **mácula**, que está orientado verticalmente dentro do sáculo e horizontalmente dentro do utrículo quando a cabeça está aprumada. (Não confundir mácula vestibular com mácula da retina, que são estruturas totalmente diferentes.) A mácula vestibular contém células ciliadas, que estão dispostas em uma camada constituída de células de sustentação, com seus estereocílios projetando-se para dentro de uma cobertura gelatinosa (Figura 11.29). Os movimentos são transduzidos pelas células ciliadas na mácula quando os feixes de estereocílios são defletidos.



Cabeça aprumada



Cabeça inclinada

◀ FIGURA 11.29

Resposta das células ciliadas da mácula à inclinação. Quando a mácula do utrículo está no plano horizontal (cabeça aprumada), os estereocílios das células ciliadas também permanecem nesse alinhamento. Quando a cabeça e a mácula se inclinam, a gravidade puxa as otocônias, que deformam a cobertura gelatinosa, e os estereocílios inclinam-se.

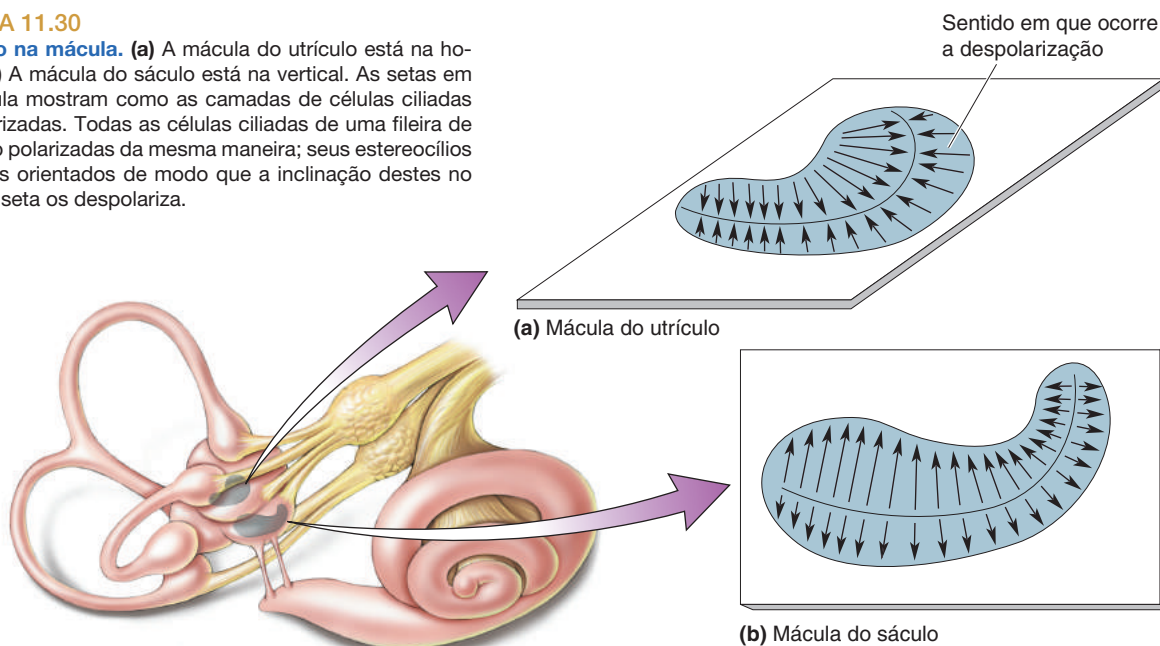
O aspecto peculiar dos órgãos otolíticos é a presença de diminutos cristais de carbonato de cálcio, chamados de *otocônias*, de 1 a 5 μm de diâmetro. (*Otocônia*, em grego, significa “poeira do ouvido”.) As otocônias estão incrustadas na cobertura gelatinosa da mácula, próximas às pontas dos feixes de estereocílios, e são o elemento-chave para a sensibilidade da mácula a inclinações. Elas possuem uma densidade superior à da endolinfa circundante.

Quando o ângulo da cabeça muda ou quando a cabeça sofre aceleração, uma força (inércia ao movimento) é exercida sobre as otocônias que, por sua vez, exercem uma força no mesmo sentido sobre a cobertura gelatinosa, movendo-a levemente e inclinando, assim, os estereocílios das células ciliadas. Contudo, não é qualquer inclinação do estereocílio que produzirá resultado. Cada célula ciliada tem um cílio especialmente longo, chamado de *cinocílio*. A inclinação dos estereocílios na direção do cinocílio resulta em uma despolarização, o potencial excitatório do receptor. A inclinação dos estereocílios na direção oposta ao cinocílio resulta em hiperpolarização, inibindo a célula. A célula é especializada seletivamente à direção dos estereocílios. Se os estereocílios forem inclinados perpendiculares à direção preferencial, eles respondem fracamente. O mecanismo de transdução das células ciliadas vestibulares é essencialmente o mesmo que o das células ciliadas auditivas (Figura 11.15). Assim como ocorre com as células ciliadas auditivas, são necessários somente movimentos mínimos dos estereocílios. A resposta satura quando os estereocílios se inclinam menos que 0,5 μm , que é aproximadamente o diâmetro de um estereocílio.

A cabeça pode se inclinar e se movimentar em qualquer direção, mas as células ciliadas do utrículo e do sáculo estão orientadas para detectar efetivamente todas as direções. A mácula do sáculo está orientada mais ou menos verticalmente, ao passo que a mácula do utrículo está em orientação horizontal (Figura 11.30). Em cada mácula, a direção preferencial das células ciliadas varia de maneira sistemática. Existem células ciliadas suficientes em cada mácula para cobrir várias direções. O conjunto sáculo e utrículo de um lado da cabeça é uma imagem especular do conjunto do outro lado, de modo que, quando um determinado movimento da cabeça excita as células ciliadas de um lado, ele tende a inibir as células ciliadas na localização correspondente do outro lado.

► FIGURA 11.30

Orientação na mácula. (a) A mácula do utrículo está na horizontal. (b) A mácula do sáculo está na vertical. As setas em cada mácula mostram como as camadas de células ciliadas estão polarizadas. Todas as células ciliadas de uma fileira de setas estão polarizadas da mesma maneira; seus estereocílios estão todos orientados de modo que a inclinação destes no sentido da seta os despolariza.



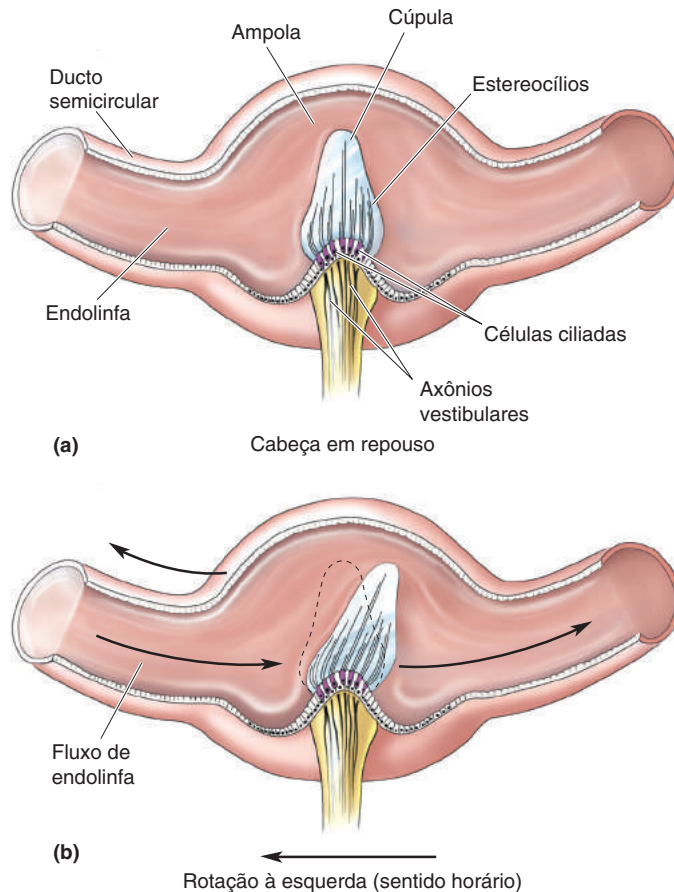


FIGURA 11.31

Uma seção transversal através da ampola de um ducto semicircular.

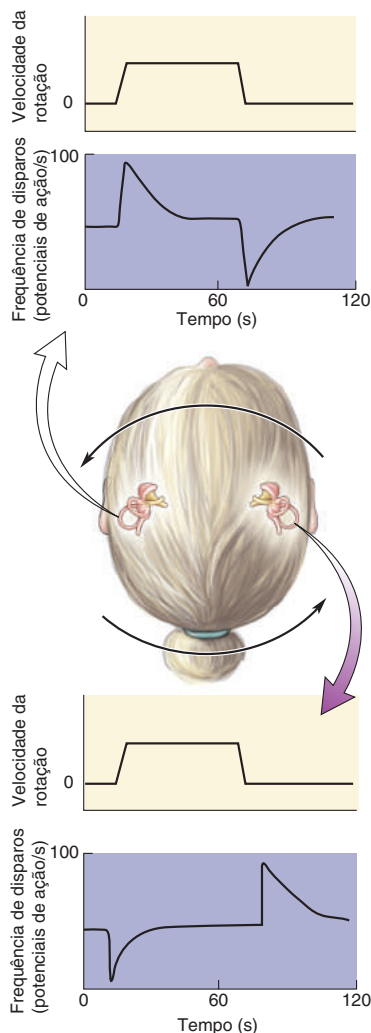
(a) Os estereocílios das células ciliadas penetram na cúpula gelatinosa, a qual está banhada pela endolinfa que preenche os ductos. (b) Quando o ducto rota à esquerda, a endolinfa atrasa-se e aplica uma força de sentido oposto sobre a cúpula, dobrando os estereocílios situados no seu interior.

Assim, qualquer inclinação ou aceleração da cabeça excita algumas células ciliadas, inibe outras e não exerce efeito algum sobre as demais. Por meio da utilização simultânea da informação codificada pela população total de células ciliadas otolíticas, o sistema nervoso central pode interpretar todos os possíveis movimentos lineares de forma inequívoca.

Os Ductos Semicirculares

Os ductos semicirculares detectam movimentos de rotação da cabeça, como sacudi-la de um lado para o outro ou no movimento de assentir, inclinando a sua cabeça para cima ou para baixo. Como os órgãos otólitos, os ductos semicirculares detectam a aceleração, mas de uma forma diferente. A *aceleração angular* é gerada por movimentos rotacionais repentinos e constitui-se no estímulo primário para os ductos semicirculares.

As células ciliadas dos ductos semicirculares estão agrupadas em uma camada de células, a *crista*, localizada dentro de uma protuberância do ducto, chamada de **ampola** (Figura 11.31a). Os estereocílios projetam-se para dentro da *cúpula* gelatinosa, a qual se estende no lúmen da ampola. Todas as células ciliadas na ampola possuem seus cinocílios orientados no mesmo sentido, indicando que todas as células ficam excitadas ou inibidas conjuntamente. Os ductos semicirculares são preenchidos com endolinfa, o mesmo fluido que preenche a escala média da cóclea. A inclinação dos estereocílios ocorre quando o ducto sofre uma repentina rotação sobre o seu eixo como uma roda; à medida que a parede do ducto e a cúpula começam a girar, a endolinfa tende a se atrasar em relação ao movimento, devido à inércia. O movimento mais lento da



▲ **FIGURA 11.32**
Ativação dos ductos semicirculares.
A rotação da cabeça excita as células ciliadas de um ducto semicircular horizontal e inibe as do outro. O gráfico mostra que a rotação de longa duração da cabeça leva à adaptação dos impulsos nos axônios vestibulares. Quando a rotação cessa, os axônios vestibulares começam a disparar novamente, porém com padrões de excitação e de inibição inversos.

endolinfa exerce uma força sobre a cúpula, como o vento sobre a vela de um barco (Figura 11.31b). Essa força encurva a cúpula, que inclina os estereocílios, os quais, por sua vez (dependendo da direção da rotação), podem excitar ou inibir a liberação de neurotransmissor das células ciliadas para as terminações axonais do nervo vestibular.

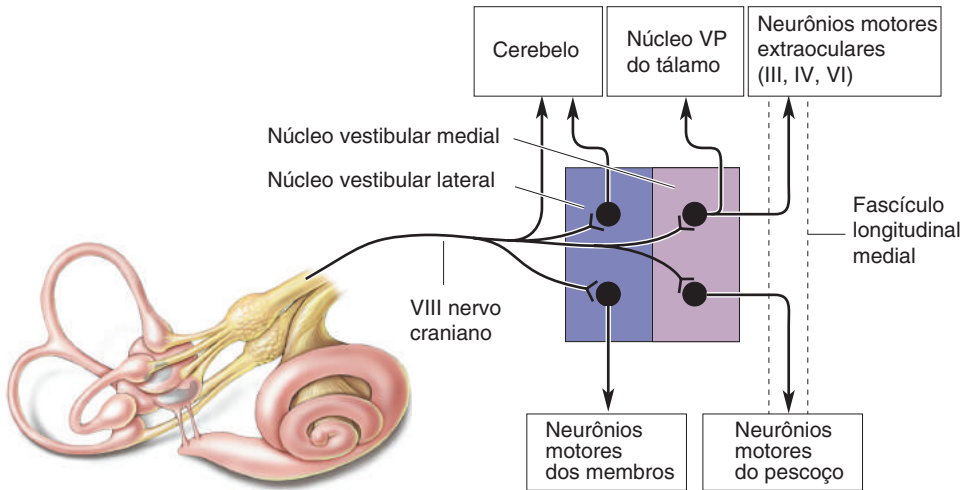
Se a rotação da cabeça for mantida em velocidade constante, a fricção da endolinfa nas paredes do ducto determinará, ao final, que os dois se movam juntos, o que reduz, até cessar, o encurvamento da cúpula após 15 a 30 segundos. Essa adaptação à rotação pode ser visualizada claramente nas frequências de disparo dos axônios vestibulares dos ductos (Figura 11.32). (Esse tipo de rotação prolongada da cabeça não é uma situação à qual você se exponha muito frequentemente, a menos que aprecie certos brinquedos de parques de diversões.) Quando a rotação da cabeça (e de seus ductos) finalmente cessa, a inércia da endolinfa provoca a inclinação da cúpula no sentido oposto, gerando uma resposta oposta das células ciliadas e uma sensação temporária de rotação no sentido contrário. Esse mecanismo explica por que você se sente tonto e desequilibrado sempre que, assim como o faz uma criança, *para* de repente de girar seu corpo como um pião – seus ductos semicirculares estavam enviando a mensagem de que seu corpo ainda estava girando, agora na direção oposta.

Juntos, os três ductos semicirculares de cada lado da cabeça auxiliam na sensação de todos os ângulos possíveis de rotação. Isso é assegurado porque cada ducto faz par com outro de mesma orientação do lado oposto da cabeça (Figura 11.28b). Cada membro de um par posiciona-se dentro do mesmo plano de orientação de seu correspondente e responde à rotação no mesmo eixo. Entretanto, enquanto a rotação excita as células ciliadas de um ducto, ela inibe as células ciliadas do ducto correspondente contralateral. Os axônios vestibulares disparam em altas frequências mesmo em repouso, de modo que a sua atividade pode ser aumentada ou diminuída, dependendo da direção da rotação. Esse sistema de “liga-desliga” – cada rotação causa uma excitação de um lado e uma inibição do outro (Figura 11.32) – otimiza a habilidade do encéfalo de detectar movimentos rotacionais.

Vias Vestibulares Centrais e Reflexos Vestibulares

As vias vestibulares centrais coordenam e integram as informações sobre os movimentos da cabeça e do corpo e as utilizam para controlar a aferência dos neurônios motores que ajustam a posição da cabeça, dos olhos e do corpo. Os axônios vestibulares primários do VIII nervo craniano fazem conexões diretas com os **núcleos vestibulares** lateral e medial, no mesmo lado do tronco encefálico, bem como com o cerebelo (Figura 11.33). Os núcleos vestibulares também recebem aferências de outras partes do encéfalo, incluindo do cerebelo e dos sistemas sensoriais somático e visual, combinando, desse modo, a informação vestibular aferente com os dados sobre o sistema motor e de outras modalidades sensoriais.

Os núcleos vestibulares, por sua vez, projetam-se para vários alvos rostrais a eles, no tronco encefálico, e caudais, para a medula espinhal (Figura 11.33). Por exemplo, os axônios dos órgãos otolíticos projetam-se para o núcleo vestibular lateral, o qual se projeta, então, via *tracto vestibulospinal*, aos neurônios motores espinhais que controlam os músculos das pernas, auxiliando na manutenção da postura (ver Capítulo 14). Essa via auxilia na manutenção da postura ereta corporal, mesmo no convés de um barco que balança. Os axônios dos ductos semicirculares projetam-se ao núcleo vestibular medial, o qual envia axônios pelo *fascículo longitudinal medial* para excitar os neurônios motores dos músculos do tronco e do pescoço que orientam a cabeça. Essa via auxilia na orientação da cabeça, mesmo quando o corpo esteja dando pinotes.



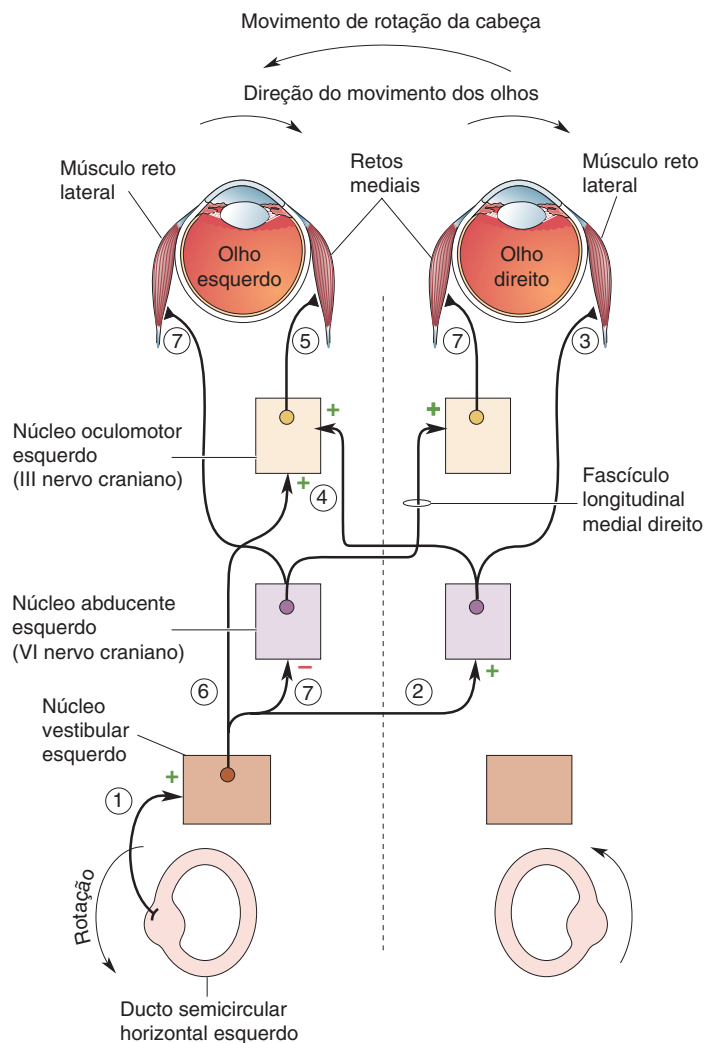
▲ FIGURA 11.33

Resumo esquemático das conexões vestibulares centrais de um lado da cabeça.

De maneira similar aos demais sistemas sensoriais, o sistema vestibular faz conexões com o tálamo e, então, com o neocórtex. Os núcleos vestibulares enviam axônios ao *núcleo ventral posterior* (VP) do tálamo, o qual se projeta para regiões próximas à representação da face, no córtex somatossensorial primário e na área cortical motora primária (ver Capítulos 12 e 14). A nível cortical, ocorre considerável integração cortical das informações sobre os movimentos corporais, dos olhos e do campo visual. É provável que o córtex mantenha continuamente uma representação da posição e da orientação do corpo no espaço, o que é essencial para a nossa percepção de equilíbrio e para o planejamento e a execução de movimentos complexos e coordenados.

O Reflexo Vestíbulo-Ocular (RVO). Uma função muito importante do sistema vestibular central é manter os seus olhos orientados para uma determinada direção, mesmo enquanto você estiver dançando freneticamente. Isso é realizado pelo **reflexo vestibulo-ocular (RVO)**. Lembre-se que, para manter uma visão acurada, é necessário que a imagem permaneça estável nas retinas, apesar do movimento da cabeça (ver Capítulo 9). Cada olho pode ser movido por um conjunto de seis músculos extrínsecos dos olhos. O RVO opera pela sensação das rotações da cabeça e, imediatamente, comanda um movimento compensatório dos olhos na direção oposta. O movimento ajuda a manter a sua linha de visão fixa em um alvo visual. Como o RVO é um reflexo disparado pela aferência vestibular, mais do que pela aferência visual, ele opera surpreendentemente bem, até mesmo no escuro ou quando os olhos estão fechados.

Imagine dirigir em uma estrada muito acidentada. Por meio de ajustes constantes realizados pelo RVO, a sua visão do mundo à frente é completamente estável, uma vez que a cada solavanco, os consequentes movimentos da cabeça são compensados pelo movimento dos olhos. Para apreciar quão eficiente é o RVO, compare a estabilidade de um objeto passando durante os solavancos da rodovia, olhando-o primeiro com os seus olhos e depois através do visor de uma câmera. Você perceberá que a imagem da câmera pula para todos os lados desesperadamente, porque seus braços não são suficientemente rápidos e precisos para corrigir os movimentos da câmera a cada solavanco. Muitas câmeras possuem, atualmente, um dispositivo eletromecânico equivalente a um RVO, que estabiliza uma imagem mesmo quando a câmera ou o fotógrafo que a estiver segurando estiver movimentando-se por todo lado.



▲ FIGURA 11.34

Conexões vestibulares que intervêm nos movimentos horizontais dos olhos durante o RVO. Essas vias estão ativas quando a cabeça vira repentinamente para a esquerda, resultando no movimento dos olhos para a direita. As conexões excitatórias estão em verde, com sinal de “mais”; as conexões inibitórias estão em vermelho, com um sinal de “menos”.

A eficiência do RVO depende de conexões complexas dos ductos semicirculares para o núcleo vestibular e deste aos núcleos dos nervos cranianos que excitam os músculos extrínsecos oculares. A Figura 11.34, que mostra apenas a metade do componente horizontal desse circuito, ilustra o que acontece quando a cabeça gira à esquerda e o RVO induz os dois olhos a virarem à direita. Os axônios do ducto horizontal esquerdo inervam o núcleo vestibular esquerdo, o qual envia axônios excitatórios ao núcleo do VI nervo craniano (núcleo abducente) contralateral (lado direito). Os axônios motores do núcleo abducente, por sua vez, excitam o músculo reto lateral do olho direito. Outra projeção excitatória do abducente cruza a linha sagital mediana, de volta para o lado esquerdo, e ascende (via fascículo longitudinal medial) para excitar o núcleo do III nervo craniano (núcleo do nervo oculomotor), o qual excita o músculo reto medial do olho esquerdo.

Com a missão cumprida, assim parece: ambos os olhos são puxados para a direita. Contudo, para assegurar uma operação rápida, o músculo reto medial

esquerdo pode ser estimulado, também, por meio de uma projeção direta do núcleo vestibular ao núcleo oculomotor esquerdo. A velocidade também é maximizada pela ativação das conexões inibitórias aos núcleos que controlam os músculos que se opõem a esse movimento (no caso, o reto lateral esquerdo e o reto medial direito). Para obter resposta a rotações da cabeça em qualquer direção, o circuito RVO completo inclui conexões similares entre o ducto horizontal direito, os outros ductos semicirculares e os outros músculos extrínsecos oculares que controlam os movimentos oculares.

Patologia do Sistema Vestibular

O sistema vestibular pode ser lesado de várias maneiras; por exemplo, altas doses de antibióticos, como a estreptomicina, podem ser tóxicas às células ciliadas. As pessoas com lesões bilaterais dos labirintos vestibulares mostram enorme dificuldade para fixar a visão nos alvos em movimento. Até mesmo as diminutas pulsações da cabeça decorrentes das variações da pressão arterial pelos batimentos cardíacos podem ser problemáticas em alguns casos. Quando as pessoas com distúrbios vestibulares não podem estabilizar uma imagem sobre a retina em movimento, elas podem ter a sensação desconcertante de que o mundo está constantemente se movendo à sua volta. Essa sensação pode resultar em dificuldades para caminhar e se manter em pé. Ajustes compensatórios podem ser desenvolvidos com o tempo, à medida que o sistema nervoso aprende a substituir as informações vestibulares por mais sinalizações visuais e proprioceptivas para ajudar nos movimentos precisos e suaves.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A audição e o equilíbrio iniciam com receptores sensoriais quase idênticos, as células ciliadas, as quais são especialmente sensíveis às deflexões de seus estereocílios. Esses detectores de movimento estão circundados por três tipos de estruturas do ouvido interno que oferecem seletividade para três tipos de energia mecânica: as ondas periódicas de variação de pressão do ar (som), as forças rotacionais (giros da cabeça) e as forças lineares (inclinação ou aceleração da cabeça). Exceto pela similaridade na etapa de transdução e pelo fato de as células ciliadas de ambos serem localizadas no ouvido interno, os sistemas auditivo e vestibular são completamente diferentes. O som detectado pela audição origina-se principalmente do meio externo, ao passo que o sistema vestibular sente somente movimentos do próprio corpo. As vias auditivas e vestibulares estão totalmente separadas, exceto, talvez, nos níveis mais superiores do córtex. A informação auditiva está frequentemente à frente na nossa consciência, ao passo que a sensação vestibular normalmente opera sem ser notada, para coordenar e calibrar cada um dos nossos movimentos.

Acompanhamos as vias auditivas do ouvido ao córtex cerebral e analisamos as maneiras como a informação sonora é transformada. As variações na densidade do ar são convertidas em movimentos dos componentes mecânicos dos ouvidos médio e do interno, os quais são transduzidos em respostas neurais. As estruturas do ouvido e da cóclea são altamente especializadas para a transdução do som. Entretanto, esse fato não deve nos impedir de observar as consideráveis similaridades entre a organização do sistema auditivo e a dos outros sistemas sensoriais. Muitas analogias podem ser feitas entre o sistema auditivo e o sistema visual. Nos receptores sensoriais de ambos os sistemas, estabelece-se um código espacial. No sistema visual, o código nos fotorreceptores é retinotópico; a atividade de um dado receptor indica a presença de luz em uma determinada localização.

Os receptores do sistema auditivo estabelecem um código espacial, que é tonotópico, de acordo com as propriedades únicas da cóclea. Em cada sistema, a retinotopia ou a tonotopia está preservada como sinalizações que são processadas em neurônios secundários no tálamo e, por fim, no córtex sensorial.

A convergência das aferências que chegam dos níveis inferiores resulta em neurônios com propriedades de resposta mais complexas nos níveis superiores. Combinações das aferências do NGL originam campos receptivos simples e complexos no córtex visual; de forma similar, no sistema auditivo, a integração das aferências sintonizadas às diferentes frequências sonoras resulta em neurônios de ordem superior que respondem a combinações complexas de frequências. Outro exemplo da crescente complexidade visual é a convergência de aferências dos dois olhos, que resulta em neurônios binoculares que são importantes para a percepção de profundidade. De forma análoga, no sistema auditivo, a aferência dos dois ouvidos é combinada para criar neurônios binauriculares, utilizados para localizar sons no plano horizontal. Essas são algumas, entre as muitas, similaridades dos dois sistemas. Os princípios que governam um sistema podem frequentemente nos auxiliar a compreender outros sistemas. Tenha isso em mente enquanto estiver lendo sobre o sistema somatossensorial, no próximo capítulo, e você será capaz de prever algumas características de organização cortical com base nos tipos de receptores sensoriais.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

audição (p. 370)
sistema vestibular (p. 370)

A Natureza do Som

frequência (p. 371)
hertz (Hz) (p. 371)
intensidade (p. 372)

A Estrutura do Sistema Auditivo

pavilhão (p. 373)
meato acústico externo (p. 373)
membrana timpânica (p. 373)
ossículo (p. 373)
janela oval (p. 373)
cóclea (p. 373)
ouvido externo (p. 374)
ouvido médio (p. 374)
ouvido interno (p. 374)
núcleo geniculado medial (NGM) (p. 374)
córtex auditivo primário (A1) (p. 374)

O Ouvido Médio

tuba de Eustáquio (p. 374)

reflexo de atenuação (p. 376)

O Ouvido Interno

janela redonda (p. 377)
membrana basilar (p. 377)
órgão de Corti (p. 377)
membrana tectorial (p. 377)
perilíngua (p. 378)
endolíngua (p. 378)
estria vascular (p. 378)
potencial endococlear (p. 378)
tonotopia (p. 380)
células ciliadas (p. 380)
estereocílios (p. 380)
células ciliadas internas (p. 380)
células ciliadas externas (p. 380)
gânglio espiral (p. 382)
nervo vestibulococlear (p. 382)
amplificador coclear (p. 386)

Processos Auditivos Centrais

núcleo coclear dorsal (p. 389)

núcleo coclear ventral (p. 389)

oliva superior (p. 389)
colículo inferior (p. 389)
frequência característica (p. 390)

Codificação da Intensidade e da Frequência do Som

sincronia de fase (p. 392)
princípio das salvas (p. 393)

Mecanismos de Localização do Som

teoria duplex de localização do som (p. 396)

O Sistema Vestibular

labirinto vestibular (p. 403)
órgãos otolíticos (p. 404)
ductos semicirculares (p. 404)
mácula (p. 405)
ampola (p. 407)
núcleos vestibulares (p. 408)
reflexo vestibulo-ocular (RVO) (p. 409)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Como os ossículos do ouvido médio facilitam a condução do som até a cóclea?
2. Por que a janela redonda é essencial para o funcionamento da cóclea? O que aconteceria à audição se ela não existisse?
3. Por que é impossível prever a frequência de um som simplesmente pela observação de qual porção da membrana basilar está mais deformada?
4. Por que o processo de transdução nas células ciliadas não aconteceria se os estereocílios e o corpo celular das células ciliadas fossem circundados pela perilinfa?
5. Se as células ciliadas internas são as responsáveis primárias pela audição, qual é a função das células ciliadas externas?
6. Por que uma lesão unilateral do colículo inferior ou do NGM não leva à surdez de somente um ouvido?
7. Quais mecanismos são utilizados para localizar o som nos planos horizontal e vertical?
8. Quais sintomas você esperaria encontrar em uma pessoa que tivesse sofrido recentemente um acidente vascular encefálico que afetasse o A1 unilateralmente? Qual o grau de gravidade desses sintomas se comparados com os efeitos de um acidente vascular unilateral envolvendo V1?
9. Qual é a diferença entre surdez neural e surdez condutiva?
10. Cada mácula contém células ciliadas com cinocílios orientados em todos os sentidos. Qual é a vantagem dessa organização comparada à orientação de todas as células em um mesmo sentido?
11. Imagine um ducto semicircular em rotação de duas formas: girando ao redor de seu eixo (como uma moeda girando) ou girando primeiro sobre uma extremidade e depois sobre a outra (como uma moeda arremessada ao ar). Como responderiam suas células ciliadas em cada caso? Por quê?
12. Como você esperaria que os órgãos otolíticos e os ductos semicirculares funcionassem no espaço, onde não há gravidade?



LEITURAS ADICIONAIS

Ashida G, Carr CE. 2011. Sound localization: Jeffress and beyond. *Current Opinion in Neurobiology* 21:745-751.

Cullen KE. 2012. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends in Neuroscience* 35:185-196.

Guinan JJ Jr, Salt A, Cheatham MA. 2012. Progress in cochlear physiology after Békésy. *Hearing Research* 293:12-20.

Holt JR, Pan B, Koussa MA, Asai Y. 2014. TMC function in hair

cell transduction. *Hearing Research* 311:17-24.

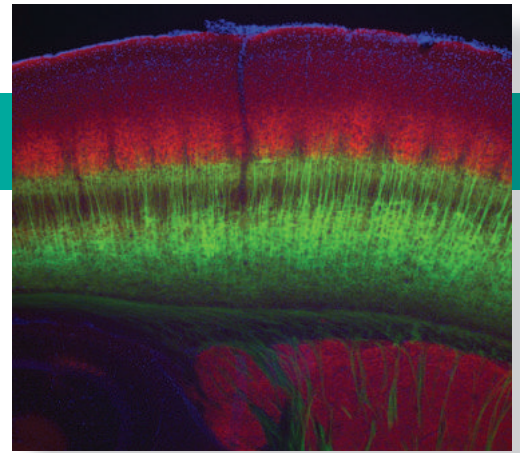
Kazmierczak P, Müller U. 2012. Sensing sound: molecules that orchestrate mechanotransduction by hair cells. *Trends in Neuroscience* 35:220-229.

Oertel D, Doupe AJ. 2013. The auditory central nervous system. In *Principles of Neural Science*, 5th ed., ed. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 682-711.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 12

O Sistema Somatossensorial



INTRODUÇÃO

TATO

Mecanorreceptores da Pele

Vibração e o Corpúsculo de Pacini

Canais Iônicos Mecanossensíveis

Discriminação de Dois Pontos

Axônios Aferentes Primários

A Medula Espinhal

Organização Segmentar da Medula Espinhal

QUADRO 12.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Herpes Zóster, Cobreiro e Dermátomos

Organização Sensorial da Medula Espinhal

A Via Coluna Dorsal-Lemnisco Medial

A Via Tátil Trigeminal

QUADRO 12.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Inibição Lateral

Córtex Somatossensorial

Somatotopia Cortical

QUADRO 12.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Barris Corticais, por Thomas Woolsey

Plasticidade do Mapa Cortical

O Córtex Parietal Posterior

DOR

QUADRO 12.4 DE ESPECIAL INTERESSE: A Miséria de uma Vida Sem Dor

Os Nociceptores e a Transdução dos Estímulos Dolorosos

Tipos de Nociceptores

Hiperalgisia e Inflamação

QUADRO 12.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Quente e Apimentado

Prurido

Aferentes Primários e Mecanismos Espinhais

Vias Ascendentes da Dor

A Via da Dor Espinotalâmica

A Via da Dor Trigeminal

O Tálamo e o Córtex

A Regulação da Dor

Regulação Aferente

Regulação Descendente

Os Opióides Endógenos

QUADRO 12.6 DE ESPECIAL INTERESSE: Dor e Efeito Placebo

TEMPERATURA

Termorreceptores

A Via da Temperatura

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

O sistema somatossensorial nos permite apreciar algumas das experiências mais agradáveis, como também algumas das mais desagradáveis. A **sensação somática** permite que o nosso corpo sinta o contato, a dor, o frio, e que saiba reconhecer quais partes dele estão sendo estimuladas. O corpo é sensível a muitos tipos de estímulos: a pressão de objetos contra a pele, a posição das articulações e dos músculos, a distensão da bexiga, a temperatura dos membros e do próprio sistema nervoso e a origem do prurido. Quando os estímulos se tornam tão intensos que podem ser lesivos, a sensação somática também é responsável por uma sensação desagradável, porém de vital importância, a dor. Sistema somatossensorial difere de outros sistemas sensoriais de duas maneiras interessantes. Primeiro, os seus receptores estão distribuídos por todo o corpo, em vez de estarem concentrados em locais restritos, especializados. Segundo, pelo fato de responder a muitos diferentes tipos de estímulos, podemos considerar esse sistema como um grupo de, pelo menos, quatro sentidos, em vez de apenas um: o tátil, da temperatura, da dor e da posição do corpo. Esses quatro sentidos podem ser, por sua vez, subdivididos em muitos outros. Sistema somatossensorial é, de fato, um termo amplo, uma categoria coletiva para todas as sensações que *não* se enquadram em ver, ouvir, degustar e cheirar e, também, o sentido do equilíbrio pelo sistema vestibular. A concepção popular de que possuímos apenas cinco sentidos é, obviamente, muito simplória.

Se algo toca o seu dedo, você pode aferir com precisão o local, a pressão, a agudeza, a textura e a duração do toque. Se for um alfinete, não haverá como o confundir com um martelo. Se o toque se deslocar de sua mão para o punho e subir pelo braço até o ombro, você poderá acompanhar sua velocidade e posição. Supondo que você não esteja olhando, essa informação é descrita unicamente pela atividade dos nervos sensoriais do seu membro estimulado. Um único receptor sensorial pode codificar características do estímulo, como a intensidade, a duração, a posição e, algumas vezes, a direção. No entanto, um único estímulo ativa normalmente muitos receptores. O sistema nervoso central (SNC) interpreta a atividade de diversos tipos de receptores para gerar percepções coerentes.

Neste capítulo, dividiremos nossa discussão acerca da sensação somática em duas partes principais: o sentido tátil e o sentido da dor. Como veremos, essas diferentes categorias dependem de diferentes receptores, de diferentes vias axonais e de diferentes regiões encefálicas. Também descreveremos sensações de prurido e de como sentimos as mudanças de temperatura. A sensação da posição do corpo, chamada de *propriocepção*, é discutida no Capítulo 13, quando discutiremos como esse tipo de informação somatossensorial é utilizada para controlar os reflexos musculares.

TATO

A sensação tátil começa na pele (Figura 12.1). Os dois principais tipos de pele são chamados de *pilosa* e *glabra* (sem pelos), como exemplificado pelo dorso e pela palma da mão. A pele possui uma camada externa, a *epiderme*, e uma camada interna, a *derme*. A pele realiza uma função protetora essencial e evita a evaporação dos fluidos corporais no ambiente seco em que vivemos. Contudo, a pele também fornece nosso contato mais direto com o mundo – de fato, a pele é o maior órgão sensorial que possuímos. Imagine a praia sem o contato da areia entre seus dedos, ou *olhar* um beijo, em vez de experimentá-lo. A pele é suficientemente sensível para que um ponto saliente medindo apenas 0,006 mm de altura e 0,04 mm de largura possa ser sentido quando for tocado pela ponta de um dedo. Para comparar, um ponto de Braille é 167 vezes maior.

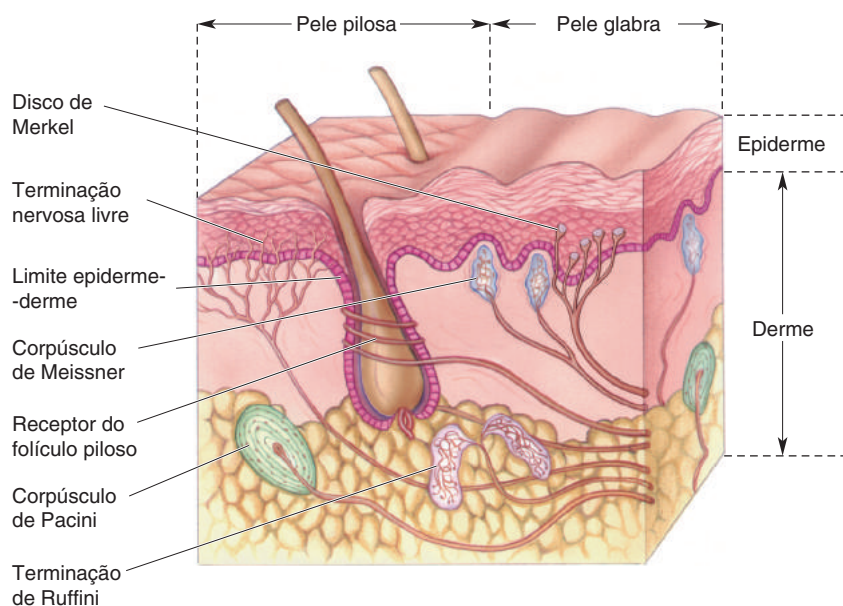


FIGURA 12.1

Receptores somatossensoriais na pele. A pele glabra e a pele pilosa possuem uma variedade de receptores sensoriais nas camadas dérmica e epidérmica. Cada receptor possui um axônio e, com exceção das terminações nervosas livres, todos possuem tecidos não neurais associados.

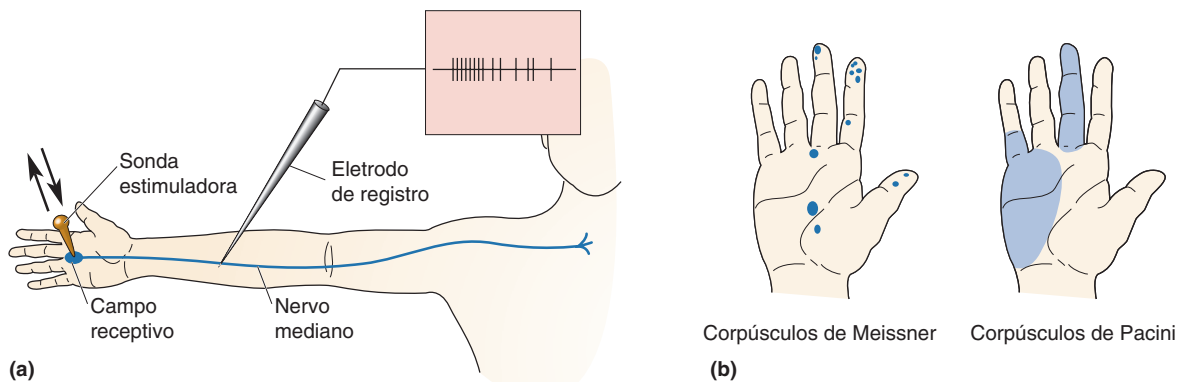
Nesta seção, veremos como um toque na pele é transduzido em sinais neurais, como essas informações seguem pelo sistema nervoso central e como o cérebro realiza a percepção delas.

Mecanorreceptores da Pele

A maioria dos receptores sensoriais do **sistema somatossensorial** são **mecanorreceptores**, os quais são sensíveis à deformação física, como flexão ou estiramento. Presentes por todo o corpo, os mecanorreceptores monitoram o contato na pele, a pressão no coração e nos vasos sanguíneos, o estiramento dos órgãos digestórios e da bexiga urinária e a força contra os dentes. No centro de todos os mecanorreceptores estão as ramificações de axônios desmielinizados que são sensíveis a estiramento, deformação, pressão ou vibração.

Os mecanorreceptores da pele são mostrados na Figura 12.1. A maioria deles foi designada em homenagem aos histologistas alemães e italianos que os descobriram no século XIX. O receptor maior e mais bem estudado é o **corpúsculo de Pacini**, o qual se situa na profundidade da derme e pode ter 2 mm de comprimento e quase 1 mm de diâmetro. Cada mão humana possui cerca de 2.500 corpúsculos de Pacini, com maior densidade nos dedos. As *terminações de Ruffini*, encontradas tanto na pele pilosa como na glabra, são levemente menores que os corpúsculos de Pacini. Os *corpúsculos de Meissner* são cerca de um décimo do tamanho dos corpúsculos de Pacini e estão localizados entre as papilas dérmicas da pele glabra (p. ex., as saliências dérmicas que acompanham as reentrâncias da epiderme, como suas impressões digitais). Localizados na epiderme, os *discos de Merkel* consistem em uma terminação nervosa e uma célula epitelial não nervosa, achatada (a célula de Merkel). Nos *bulbos terminais de Krause*, situados nas regiões limítrofes entre a pele seca e a mucosa (p. ex., ao redor dos lábios e nos genitais), as terminações assemelham-se a novelos de barbante com nós.

A pele pode sofrer vibração ou pressão, ser agulhoada ou alisada, e seus pelos podem ser dobrados ou puxados. Essas são formas diferentes de energia mecânica, as quais podemos sentir individualmente e, ainda, discriminá-las facilmente. Portanto, temos mecanorreceptores que se distinguem quanto a frequências de estímulo e pressões preferenciais e tamanhos dos campos receptivos. O neurocientista sueco Åke Vallbo e colaboradores desenvolveram métodos



▲ FIGURA 12.2

Teste do tamanho dos campos receptivos dos receptores sensoriais humanos. (a) Com a inserção de um microeletrodo no nervo mediano do braço, é possível registrar os potenciais de ação de um único axônio sensorial e mapear seu campo receptivo na mão com uma fina sonda estimuladora. (b) Os resultados mostram que os campos receptivos podem ser relativamente pequenos, como no caso dos corpúsculos de Meissner, ou grandes, como para os corpúsculos de Pacini. (Fonte: adaptada de Vallbo e Johansson, 1984.)

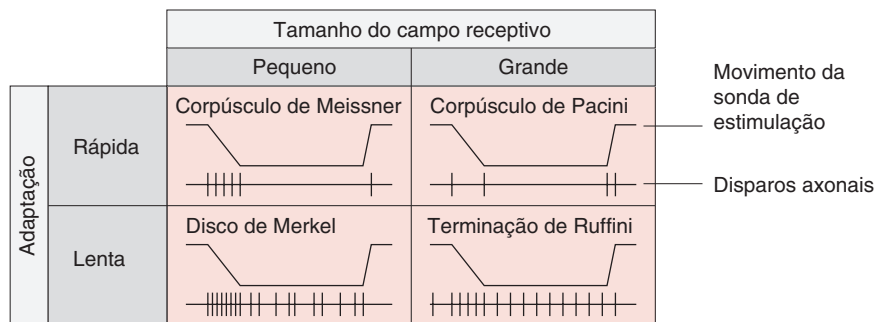
para registro eletrofisiológico de axônios sensoriais isolados no braço humano, de modo que eles pudessem medir, simultaneamente, a sensibilidade dos mecanorreceptores na mão e avaliar as percepções produzidas por vários estímulos mecânicos (Figura 12.2a). Quando se utilizou uma sonda estimuladora para tocar a superfície da pele e se movimentar na região, o campo receptivo de um único mecanorreceptor pôde ser mapeado. Demonstrou-se que os corpúsculos de Meissner e os discos de Merkel possuem campos receptivos pequenos, de apenas poucos milímetros de extensão, ao passo que os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini apresentam campos receptivos grandes que se estendem por um dedo inteiro ou por metade da palma da mão (Figura 12.2b).

Os mecanorreceptores também variam quanto à persistência de suas respostas frente a estímulos de longa duração. Se uma sonda estimuladora é pressionada de forma repentina sobre a pele dentro de um campo receptivo, alguns mecanorreceptores, como os corpúsculos de Meissner e de Pacini, respondem inicialmente de forma rápida, porém, a seguir, param de disparar impulsos mesmo que o estímulo continue; esses receptores são ditos de *adaptação rápida*. Outros receptores, como os discos de Merkel e as terminações de Ruffini, são receptores de *adaptação lenta*, pois geram uma resposta de menor frequência de disparos que se mantém durante um estímulo longo. A Figura 12.3 resume as características dos quatro mecanorreceptores da pele quanto ao tamanho do campo receptivo e ao tipo de adaptação a um estímulo contínuo.

Os pelos fazem mais do que adornar nossa cabeça e manter um cachorro aquecido no inverno. Muitos pelos são parte de um sistema receptor sensorial. Para

► FIGURA 12.3

Variações do campo receptivo e das velocidades de adaptação a cada um dos quatro receptores somatosensoriais da pele. (Fonte: adaptada de Vallbo e Johansson, 1984.)



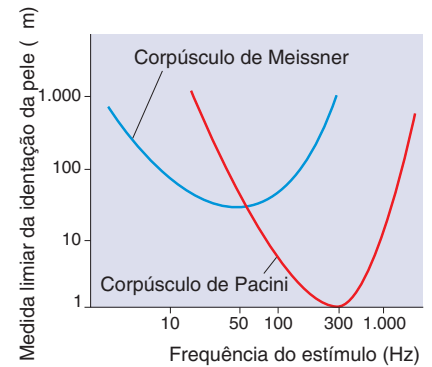
demonstrar isso, toque em apenas um pelo do dorso de seu braço com a ponta de um lápis; é similar à sensação de um mosquito irritante. Para alguns animais, os pelos representam um dos principais sistemas sensoriais. Imagine um rato passando furtivamente por corredores e becos escuros. O rato orienta-se, em parte, pelo movimento de suas *vibrissas* faciais (bigodes) para sentir o ambiente externo e obter informações sobre textura, distância e forma dos objetos próximos.

Os pelos crescem dos *folículos* embebidos na pele; cada folículo é ricamente innervado por terminações nervosas livres – terminações de axônios isolados – que se enrolam em torno do folículo ou seguem paralelo a este (ver Figura 12.1). Existem vários tipos de folículos pilosos, incluindo alguns com músculos piloerectores (essenciais para intermediar a sensação peculiar que chamamos de arrepio), e a inervação difere para cada tipo de folículo piloso. Para todos os tipos, o dobramento do pelo causa uma deformação no folículo e em tecidos circunvizinhos. Isso, por sua vez, leva a estiramento, inclinação ou achatamento das terminações nervosas dessa região, aumentando ou diminuindo, dessa forma, a frequência de disparos de potenciais de ação. Os mecanorreceptores dos folículos pilosos podem ser tanto de adaptação lenta como de rápida.

As diferentes sensibilidades mecânicas dos mecanorreceptores promovem diferentes sensações. Os corpúsculos de Pacini são mais sensíveis a vibrações de cerca de 200 a 300 Hz, ao passo que os corpúsculos de Meissner respondem melhor em torno de 50 Hz (Figura 12.4). Posicione sua mão contra um alto-falante enquanto este toca sua música favorita em alto volume; você poderá “sentir” a música, em grande parte pelos seus corpúsculos de Pacini. Se você deslizar a ponta de seus dedos sobre a tela protetora áspera que recobre o alto-falante, cada ponto da pele será estimulado com um nível de frequência ótimo para a ativação dos corpúsculos de Meissner. Você terá a sensação de uma textura rugosa. A estimulação a frequências de cerca de 1 a 10 Hz também pode ativar os corpúsculos de Meissner, produzindo uma sensação de “tremulação”.

Vibração e o Corpúsculo de Pacini. A seletividade de um axônio mecanorreceptivo depende basicamente da estrutura de sua terminação especial. Por exemplo, os corpúsculos de Pacini possuem uma cápsula em forma de bola de futebol americano, com 20 a 70 camadas concêntricas de tecido conectivo, dispostas como as camadas de uma cebola, com uma terminação nervosa situada no centro (ver Figura 12.1). Quando a cápsula é comprimida, a energia é transferida à terminação sensorial, sua membrana é deformada e os canais mecanossensíveis se abrem. A corrente que flui através dos canais gera um potencial do receptor, que é despolarizante (Figura 12.5a). Se a despolarização for suficientemente intensa, o axônio disparará um potencial de ação. As camadas da cápsula, no entanto, são escorregadias, por conter um fluido viscoso entre elas. Se a pressão do estímulo for mantida constante, as camadas deslizam umas sobre as outras e transferem a energia do estímulo, de modo que a terminação axonal não mantém a deformação da membrana, e o potencial do receptor se dissipa. Quando a pressão é aliviada, os eventos ocorrem de maneira inversa; a terminação despolariza novamente e pode disparar outro potencial de ação.

Na década de 1960, Werner Loewenstein e colaboradores, da Universidade Columbia, retiraram as cápsulas de corpúsculos isolados e observaram que a terminação axonal desnuda se tornou muito menos sensível aos estímulos vibratórios e mais sensível à pressão estática (Figura 12.5b). Ficou evidente que a cápsula em camadas (e não alguma propriedade da própria terminação nervosa) é que torna o corpúsculo de Pacini sensível de forma especial a estímulos vibratórios de alta frequência e quase não responsivos à pressão estática (ver Figura 12.4). A fim de transmitir informação sobre vibrações rápidas ao sistema nervoso central (SNC) de forma temporal precisa, os corpúsculos de Pacini possuem axônios que estão entre os maiores e mais rápidos axônios cutâneos.



▲ FIGURA 12.4

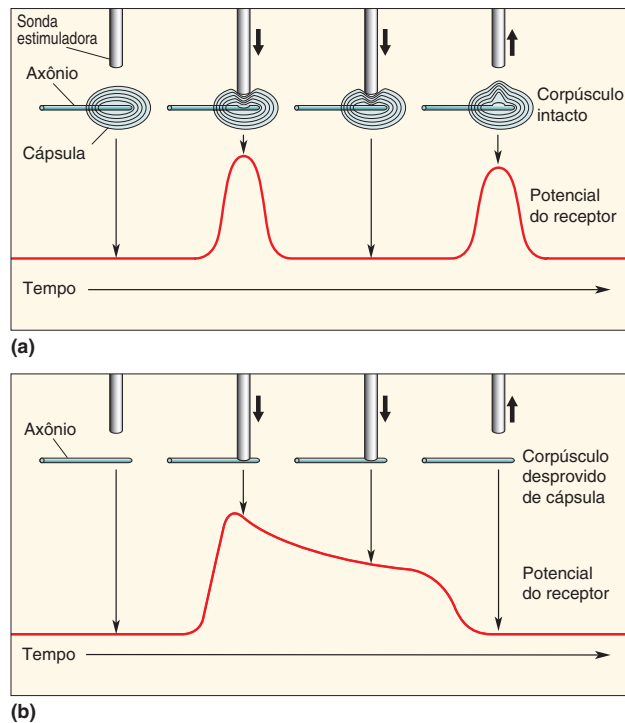
Sensibilidade da frequência dos dois mecanorreceptores da pele de adaptação rápida.

Os corpúsculos de Pacini são mais sensíveis a estímulos de frequência alta, e os corpúsculos de Meissner são mais sensíveis a estímulos de frequência baixa. A pele foi estimulada por meio de uma sonda, que exercia pressão em várias frequências enquanto era feito o registro do nervo. A amplitude do estímulo foi sendo aumentada até que fossem gerados potenciais de ação; o limiar foi medido por micrômetros de indentação da pele (μm). (Fonte: adaptada de Schmidt, 1978.)

► FIGURA 12.5

Adaptação do corpúsculo de Pacini.

Um único corpúsculo de Pacini foi isolado e estimulado por uma sonda que exerceu uma breve pressão sobre ele. O potencial do receptor foi registrado a partir de uma porção do axônio próxima ao estímulo. **(a)** No corpúsculo intacto, foi gerado um grande potencial do receptor no início e no fim do estímulo; durante a pressão contínua, o potencial do receptor desapareceu. **(b)** A encapsulação em camadas como cebola foi dissecada, deixando a terminação axonal desnuda. Quando pressionado pela sonda, foi novamente gerado um potencial do receptor, evidenciando que a encapsulação não é necessária para a mecanorrecepção. Contudo, enquanto o corpúsculo intacto respondeu somente ao início e ao fim da pressão contínua, a versão desprovida de cápsula forneceu uma resposta muito mais prolongada; sua resposta de adaptação passou a ser do tipo lento. Aparentemente, é a cápsula que torna o corpúsculo insensível a estímulos de baixa frequência.



Canais Iônicos Mecanossensíveis. Os mecanorreceptores da pele possuem terminações sensoriais não mielinizadas, e as membranas dessas terminações têm *canais iônicos mecanossensíveis* que convertem a força mecânica em uma mudança na corrente iônica. As forças aplicadas a esses canais alteram a abertura do poro, tanto aumentando como diminuindo a abertura do canal iônico. A força pode ser aplicada a um canal por meio da própria membrana quando esta sofrer estiramento ou deformação, ou pode ser aplicada por conexões entre os canais e proteínas extracelulares ou componentes do citoesqueleto intracelular (p. ex., actina, microtúbulos) (Figura 12.6). Os estímulos mecânicos podem, ainda, disparar a liberação de segundos mensageiros (p. ex., DAG, IP₃) que, por sua vez, regulam os canais iônicos.

Vários tipos de canais iônicos estão envolvidos na mecanossensação, porém os tipos específicos de canais na maioria dos receptores somatossensoriais ainda são desconhecidos. Um trabalho recente sobre os discos de Merkel, os quais são sensíveis a pressões mais delicadas sobre a pele, sugere que alguns receptores de tato são mais complexos (ver Figura 12.1). As células de Merkel similares às células epiteliais fazem sinapse com as terminações sensoriais, indicando que *tanto* as células de Merkel *como* as terminações axonais são mecanossensíveis. A célula de Merkel possui um canal mecanossensível, chamado de *Piezo2*, que abre em resposta à pressão e despolariza a célula. A sua despolarização desencadeia a liberação sináptica de um neurotransmissor desconhecido que, por sua vez, excita a terminação sensorial que está em contato sináptico. De modo surpreendente, a terminação sensorial também é mecanossensível devido à presença em sua membrana de um segundo tipo de canal iônico (também desconhecido). Assim, a ação conjunta de, ao menos, dois canais mecanossensíveis distintos e de uma sinapse ativa os discos de Merkel e seu axônio associado.

Discriminação de Dois Pontos. A capacidade para discriminarmos características detalhadas de um estímulo varia consideravelmente ao longo do corpo. Uma medida simples de resolução espacial é o teste de discriminação de dois pontos. Você pode fazer o teste em si mesmo, com um clipe para papel dobrado

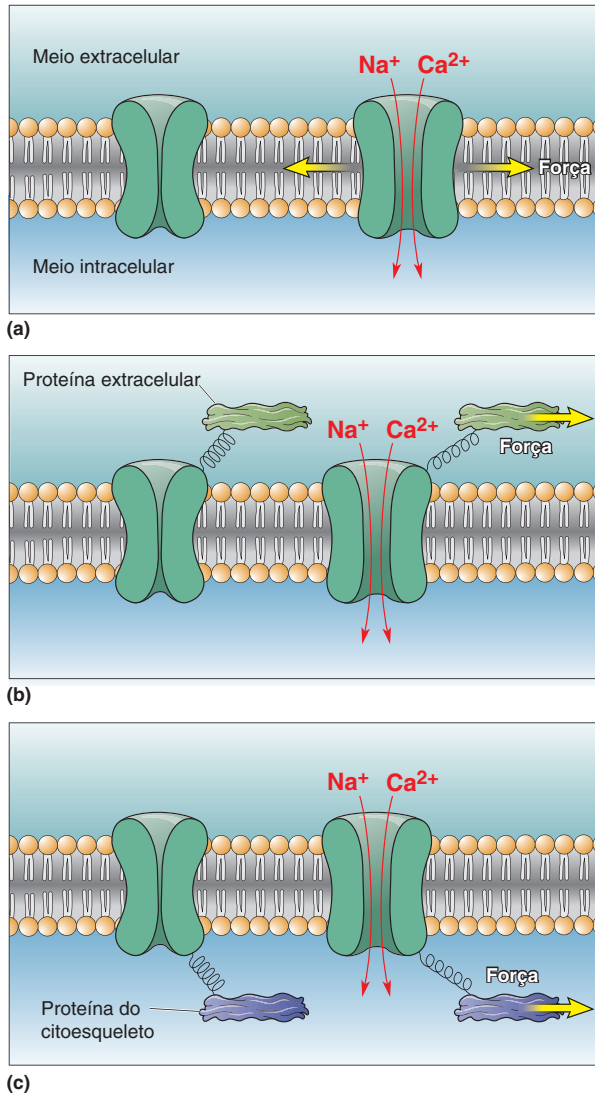


FIGURA 12.6

Canais iônicos mecanossensíveis.

(a) Alguns canais iônicos da membrana são sensíveis ao estiramento da membrana lipídica; a tensão na membrana induz diretamente a abertura do canal, permitindo o influxo de cátions. (b) Outros canais iônicos abrem quando uma força é aplicada às estruturas extracelulares acopladas aos canais por peptídeos. (c) Os canais mecanossensíveis também podem estar ligados a proteínas intracelulares, sobretudo àquelas do citoesqueleto; a deformação da célula e o estresse sobre o seu citoesqueleto geram forças que regulam a abertura do canal.

na forma de um U. Comece com as pontas distanciadas entre si a uns três centímetros e encoste-as na ponta de um dedo da mão; você não terá dificuldade em dizer que duas pontas separadas estão tocando seu dedo. Dobre, agora, um pouco o arame para aproximar mais as suas pontas e encoste-as, novamente, na ponta de seu dedo. Repita o teste e observe qual a distância mínima em que devem estar essas pontas antes que você as perceba como um único ponto. (Esse teste fica melhor se for feito com duas pessoas, uma testando e a outra sendo testada sem olhar.) Tente, a seguir, testar no dorso da mão, em seus lábios, na sua perna ou em qualquer outro lugar que lhe interessar. Compare seus resultados com aqueles apresentados na Figura 12.7.

A discriminação de dois pontos pode variar, no mínimo, vinte vezes ao longo do corpo. As pontas dos dedos da mão são as áreas de maior resolução. Os pontos da escrita Braille têm 1 mm de altura e estão separados por uma distância de 2,5 mm; até 6 pontos compõem uma letra. Um leitor experiente em Braille pode percorrer com o dedo indicador uma página com pontos salientes e ler aproximadamente 600 letras por minuto, o que é aproximadamente tão rápido quanto ler em voz alta. O leitor de Braille faz a varredura com a ponta dos dedos, visto que o tato fica mais acurado quando os estímulos se movem ao longo da pele, comparado

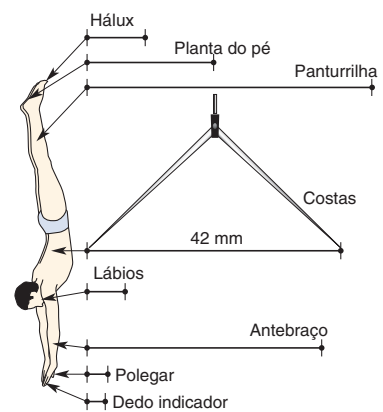
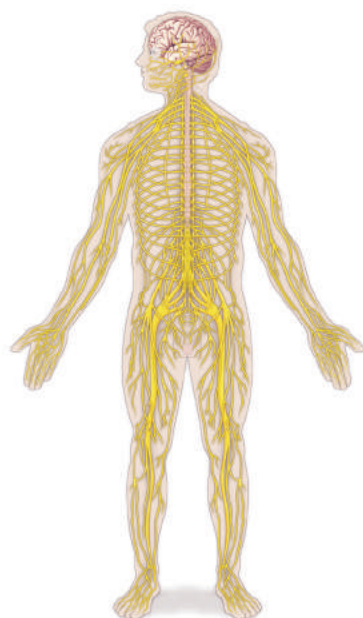


FIGURA 12.7

Discriminação de dois pontos na superfície corporal.

Os pares de pontos mostram a distância mínima necessária para sentir dois pontos distintos tocando o corpo simultaneamente. Observe a sensibilidade da ponta dos dedos quando comparada à do resto do corpo. Todas as medidas estão mostradas em escala proporcional.



▲ FIGURA 12.8
Os nervos periféricos.

a uma simples pressão contra a pele. A prática também melhora o desempenho, como uma forma de aprendizagem, e os leitores experientes de Braille são especialmente adeptos a discriminar padrões de distribuição de pequenos pontos.

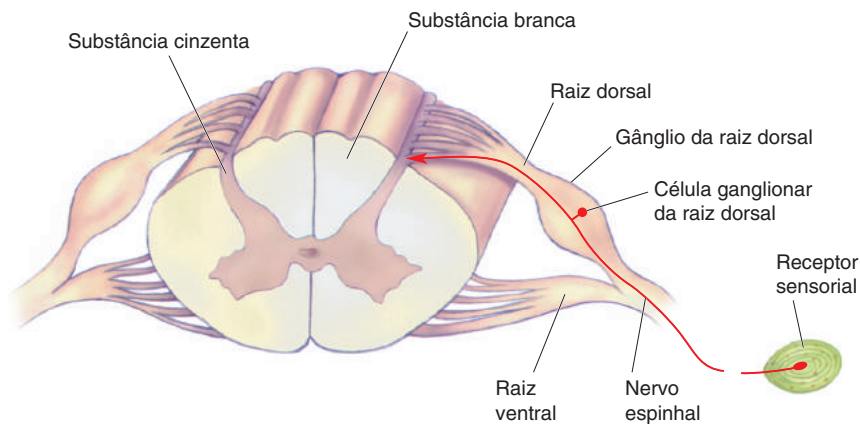
Existem várias razões para explicar por que a ponta dos dedos é muito melhor para ler em Braille do que, digamos, o cotovelo: (1) existe uma densidade muito maior de mecanorreceptores cutâneos na ponta dos dedos da mão do que em outras partes do corpo; (2) as pontas dos dedos têm um número maior de receptores com campos receptivos pequenos (p. ex., os discos de Merkel); (3) existe uma área cerebral maior (e, portanto, um maior poder de computação resultante) destinada ao processamento da informação sensorial de cada milímetro quadrado da ponta do dedo da mão do que de outros locais; e (4) podem haver mecanismos neurais especiais destinados às discriminações de alta resolução.

Axônios Aferentes Primários

A pele está ricamente innervada por axônios que percorrem pela vasta rede de nervos periféricos o trajeto em direção ao sistema nervoso central (Figura 12.8). Os axônios que transmitem a informação dos receptores somatossensoriais à medula espinhal ou ao tronco encefálico são os *axônios aferentes primários* do sistema somatossensorial. Os axônios aferentes primários entram na medula espinhal pelas raízes dorsais; seus corpos celulares estão nos gânglios da raiz dorsal (Figura 12.9).

Os axônios aferentes primários apresentam diâmetros variados e seus tamanhos correlacionam-se com o tipo de receptor sensorial do qual recebem a sinalização. Infelizmente, a terminologia para os diferentes tamanhos de axônios beira o absurdo, uma vez que estes são designados por dois conjuntos de classificações: por letras gregas e latinas e por numerais romanos. Como mostrado na Figura 12.10, por ordem decrescente de tamanho, os axônios sensoriais cutâneos são designados $A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ e C; os axônios de tamanho similar, mas que innervam tecidos internos, como os músculos e os tendões, são chamados de *grupos I, II, III e IV*. Os axônios do grupo C (ou IV) são, por definição, não mielinizados, ao passo que todos os demais são mielinizados.

Há uma questão interessante e fundamental por trás desses vários nomes de axônios. Lembre-se que o diâmetro de um axônio, juntamente com a quantidade de mielina, determina sua velocidade de condução do potencial de ação. Os menores axônios, as fibras C, não possuem mielina e possuem diâmetro menor que 1 mm. As fibras C transmitem sensação de dor, temperatura e prurido e são os axônios mais lentos, com velocidade de condução de cerca de 0,5 a 1 m/s. Para ter uma ideia de quão lento é isso, dê um passo grande, conte até



► FIGURA 12.9
As estruturas de um segmento da medula espinhal e suas raízes.

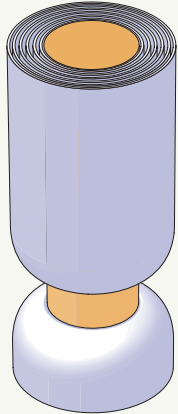
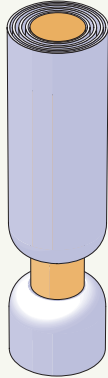


Axônios cutâneos	A α	A β	A δ	C
Axônios musculares	Grupo I	II	III	IV
				
Diâmetro (μm)	13–20	6–12	1–5	0,2–1,5
Velocidade (m/s)	80–120	35–75	5–30	0,5–2
Receptores sensoriais	Proprioceptores do músculo esquelético	Mecanorreceptores cutâneos	Dor, temperatura	Temperatura, dor, prurido

FIGURA 12.10

Os vários tamanhos dos axônios aferentes primários. Os axônios estão desenhados em escala, porém são mostrados 2 mil vezes maiores do que o tamanho real. O diâmetro de um axônio está correlacionado à sua velocidade de condução e ao tipo de receptor sensorial ao qual está conectado.

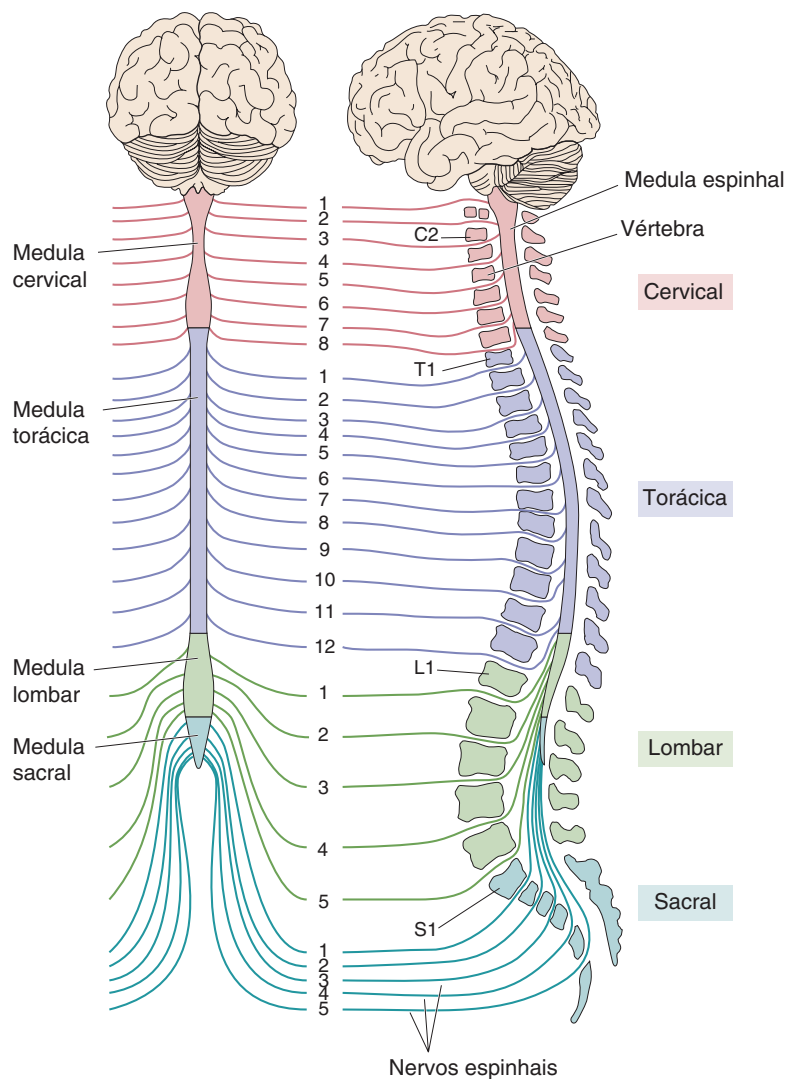
dois e, então, dê outro passo. Essa é quase a velocidade com que os potenciais de ação são transmitidos ao longo das fibras C. Por outro lado, as sensações do tato, transmitidas pelos mecanorreceptores cutâneos, são conduzidas pelos axônios relativamente grandes A β , os quais podem conduzir até 75 m/s. Como comparação, considere que o mais excepcional lançador profissional de basquete pode arremessar uma bola rápida a aproximadamente 160 km/h, o que é apenas 44 m/s.

A Medula Espinhal

A maioria dos nervos periféricos comunica-se com o sistema nervoso central via medula espinhal, a qual está envolta pela coluna vertebral óssea.

Organização Segmentar da Medula Espinhal. O arranjo dos pares de raízes dorsal e ventral está mostrado na Figura 12.9 e se repete 30 vezes ao longo da extensão da medula espinhal humana. Cada nervo espinhal consiste em axônios da raiz dorsal e da raiz ventral, que passam através de um forame entre as vértebras da coluna. Existe o mesmo número de nervos espinais que o de forames entre as vértebras. Conforme mostrado na Figura 12.11, os 30 **segmentos espinais** estão divididos em quatro grupos, e cada segmento recebe a denominação da vértebra seguinte adjacente à origem do nervo: cervical (C) 1 a 8, torácico (T) 1 a 12, lombar (L) 1 a 5 e sacral (S) 1 a 5.

A organização segmentar dos nervos espinais e a inervação sensorial da pele estão relacionadas. A área da pele inervada pelas raízes dorsais direita e esquerda de um único segmento espinhal é denominada **dermatomo**; existe, portanto, uma correspondência de 1:1 entre os dermatomos e os segmentos espinais. Ao serem mapeados, os dermatomos delineiam uma organização em



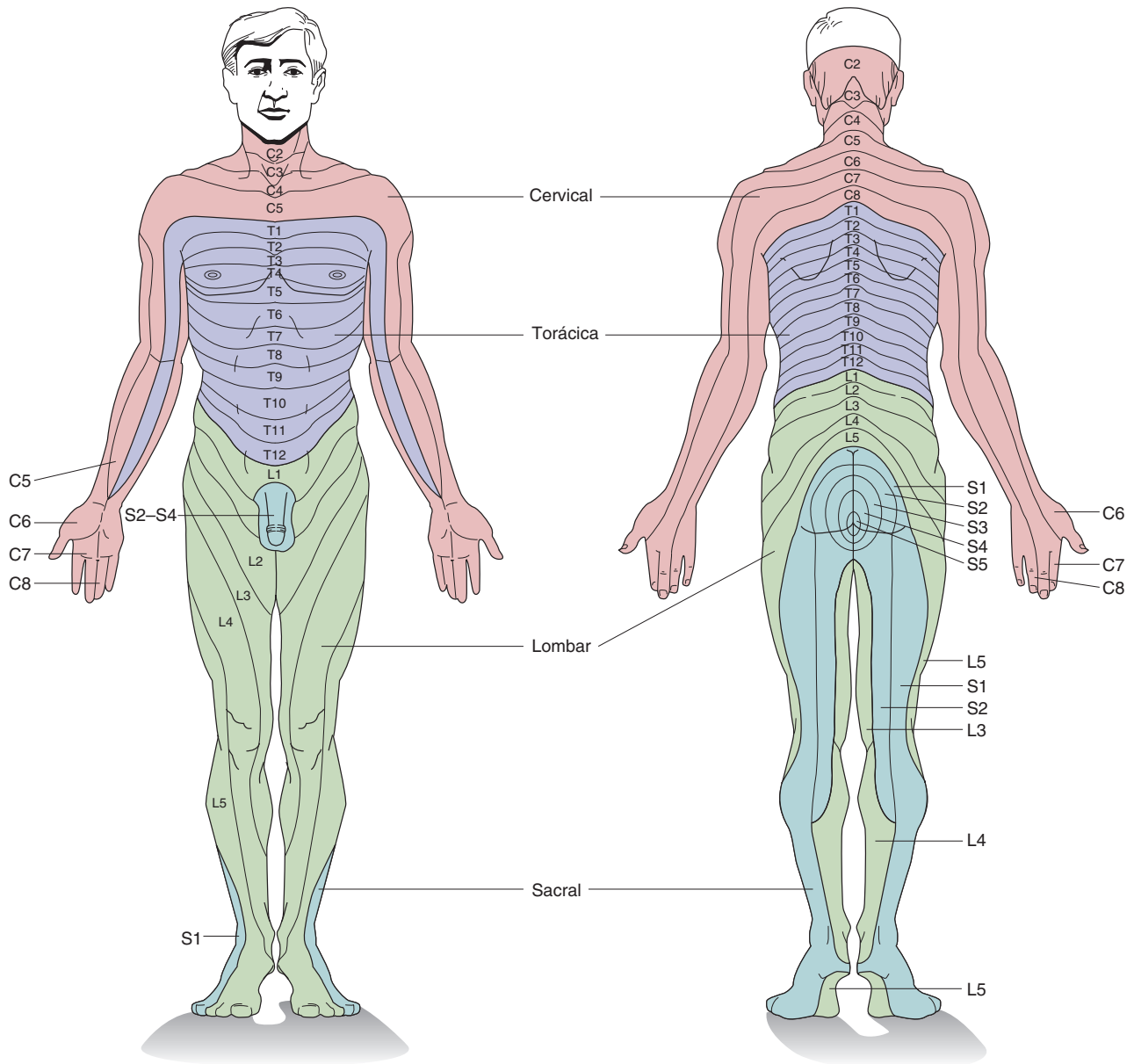
► FIGURA 12.11

Organização segmentar da medula espinhal. A medula espinhal está dividida nas porções cervical, torácica, lombar e sacral (à esquerda). A visão seccionada (à direita) mostra a medula espinhal dentro da coluna vertebral. Os nervos espinhais são denominados pelo nível em que emergem da medula espinhal e numerados em ordem de rostral a caudal.

bandas da superfície corporal, como visualizado na Figura 12.12. A organização dos **dermatômos** é melhor visualizada em um corpo em disposição quadrúpede, com as mãos e os pés apoiados no chão (Figura 12.13). Presume-se que essa organização quadrúpede seja um reflexo de nossa remota ancestralidade.

Quando uma raiz dorsal é seccionada, o dermatômo correspondente do lado da lesão não perde a sensação total. A sensação somática residual é explicada pelo fato de que as raízes dorsais adjacentes inervam as áreas com sobreposição. Para perder, portanto, toda a sensação em um dermatômo, três raízes dorsais adjacentes devem estar seccionadas. Entretanto, a pele inervada pelos axônios de uma raiz dorsal é claramente revelada por uma condição chamada de *herpes zóster*, na qual todos os neurônios de um único gânglio da raiz dorsal ficam infectados com o vírus (Quadro 12.1).

Observe, na Figura 12.11, que a medula espinhal dos adultos termina aproximadamente no nível da terceira vértebra lombar. Os feixes dos nervos espinhais que descem por dentro da coluna vertebral lombar e sacral são denominados *cauda equina*. A cauda equina percorre a coluna vertebral envolta pela dura-máter, preenchida com líquido cerebrospinal (LCS). No procedimento conhecido como *punção lombar*, utilizado na coleta de LCS para diagnóstico médico,

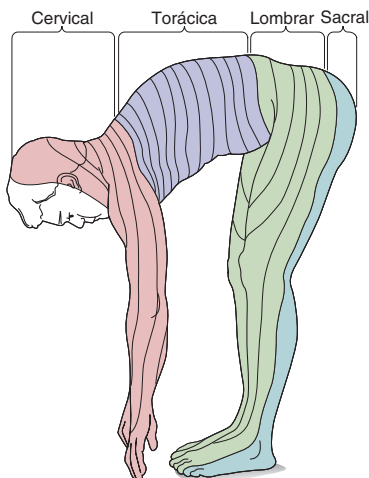


▲ FIGURA 12.12

Dermátomos. Estas ilustrações mostram o mapeamento aproximado dos territórios dos dermátomos no corpo.

insere-se uma agulha na linha média desta cisterna preenchida por LCS. Contudo, se a agulha for inserida um pouco fora do centro, um nervo poderá ser atingido. Não será surpreendente se isso causar uma sensação de dor aguda no dermatomo suprido por aquele nervo.

Organização Sensorial da Medula Espinhal. A anatomia básica da medula espinhal foi introduzida no Capítulo 7. A medula espinhal constitui-se de uma área interna central da substância cinzenta, circundada por uma área espessa de tractos da substância branca, chamadas comumente de *colunas*. Cada metade da substância cinzenta está dividida em um *cornio dorsal*, uma *zona intermediária* e um *cornio ventral* (Figura 12.14). Os neurônios que recebem sinalização sensorial dos aferentes primários são chamados de *neurônios*



▲ FIGURA 12.13
Dermátomos em uma pessoa com o tronco curvado.

sensoriais secundários (ou de *segunda ordem*). A maioria dos neurônios sensoriais secundários da medula espinhal localiza-se nos cornos dorsais.

Os calibrosos axônios mielinizados A β que conduzem a informação tátil cutânea entram no corno dorsal e se ramificam. Um ramo faz sinapse com neurônios sensoriais secundários na parte profunda do corno dorsal. Essas conexões podem desencadear ou modificar uma variedade de respostas reflexas rápidas e inconscientes. O outro ramo do axônio aferente primário A β ascende diretamente para o encéfalo. Essa aferência ascendente é responsável pela percepção, tornando-nos capazes de fazer julgamentos complexos acerca dos estímulos táteis sobre a pele.

A Via Coluna Dorsal-Lemnisco Medial

A informação sobre o tato ou a vibração da pele segue uma via em direção ao encéfalo que é totalmente distinta da via em que seguem as informações sobre a dor e a temperatura. A via do tato é chamada de **via coluna dorsal-lemnisco medial**, por razões que veremos a seguir. A organização dessa via está resumida na Figura 12.15.

O ramo ascendente dos axônios sensoriais calibrosos (A β) entra na **coluna dorsal** ipsilateral da medula espinhal, o tracto de substância branca medial ao corno dorsal (ver Figura 12.14). As colunas dorsais levam informação acerca da sensação tátil (e da posição dos membros) em direção ao encéfalo. Estas são constituídas de axônios sensoriais primários, como também de axônios de neurônios de segunda ordem da substância cinzenta espinhal. Os axônios da coluna



QUADRO 12.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Herpes Zóster, Cobreiro e Dermátomos

Quando crianças, muitos de nós foram infectados pelo vírus da varicela, o herpes zóster, também conhecido como catapora. Após cerca de uma semana cobertos com manchas vermelhas e pruriginosas em nossa pele, nos recuperávamos. Entretanto, aquilo que não vemos ainda pode estar em nosso corpo. O vírus permanece em nossos neurônios sensoriais primários, dormente, mas viável. A maioria das pessoas nunca mais tem notícia do vírus novamente, mas, em alguns casos, o vírus revive décadas mais tarde, causando prejuízos ao sistema somatossensorial. O resultado é o *cobreiro*, uma condição que pode ser muito dolorosa durante meses ou, até mesmo, anos. O vírus reativado aumenta a excitabilidade dos neurônios sensoriais, levando à diminuição do limiar de disparos, bem como favorecendo a atividade espontânea. A dor é como uma ardência constante, acompanhada de eventuais dores intensas agudas, deixando a pele especialmente sensível a qualquer estímulo. As pessoas com cobreiro procuram evitar o uso de roupas devido à sua hipersensibilidade. A pele fica inflamada e com bolhas que, quando secam, formam crostas e escamam, por isso o nome (herpes, em latim, significa “que rasteja”, alusão aos répteis escamosos) (Figura A). Vários tratamentos úteis estão disponíveis, os quais encurtam o surto, aliviam a dor e previnem complicações de longa duração.

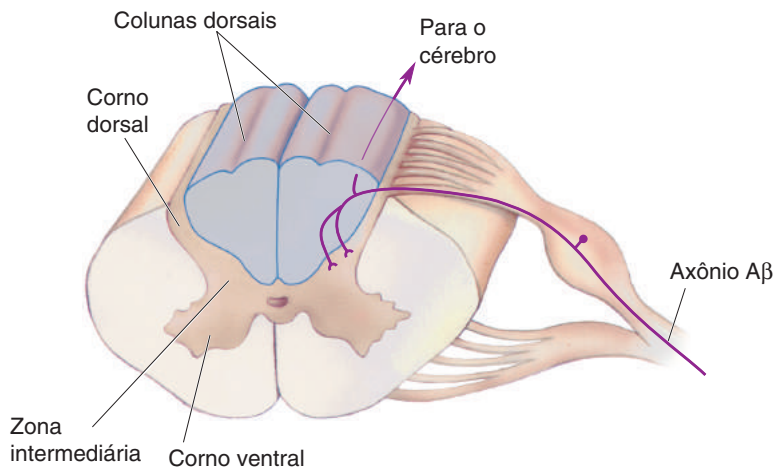
Felizmente, o vírus herpes zóster geralmente se torna reativo somente nos neurônios de um gânglio da raiz dorsal (ou do gânglio trigeminal). Isso significa que os sintomas ficam restritos ao território da pele innervado pelos axônios da

raiz dorsal afetada. O vírus realiza para nós, de fato, um experimento de marcação anatômica, tornando bem definido o território na pele correspondente a um dermatomo. A princípio, qualquer dermatomo pode ser afetado, embora as áreas torácica e facial sejam as mais frequentemente atingidas. As análises das áreas afetadas de vários pacientes com herpes zóster foram realmente úteis no mapeamento dos dermatômos (ver Figura 12.12).

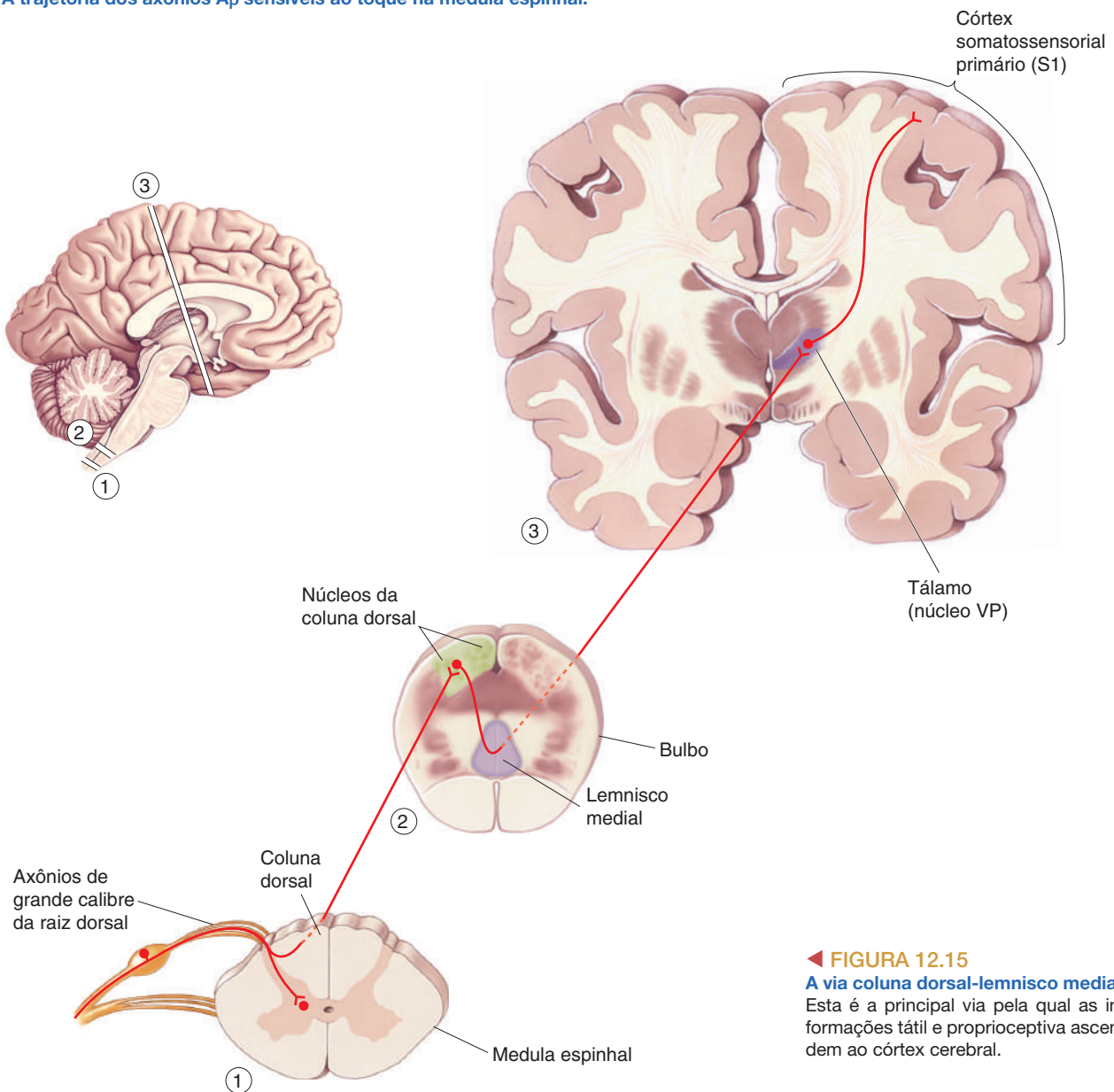
Os neurocientistas aprenderam a utilizar o vírus herpes, entre outros vírus, de forma vantajosa. Os vírus são ferramentas de pesquisa valiosas, pois podem ser utilizados na introdução de novos genes nos neurônios.



Figura A
Lesões cutâneas causadas pelo cobreiro (herpes zóster), confinadas ao dermatomo L4 do lado esquerdo.



▲ FIGURA 12.14

A trajetória dos axônios A β sensíveis ao toque na medula espinhal.

◀ FIGURA 12.15

A via coluna dorsal-lemnisco medial.

Esta é a principal via pela qual as informações tátil e proprioceptiva ascendem ao córtex cerebral.

dorsal terminam nos **núcleos da coluna dorsal**, que estão situados no limite entre a medula espinhal e o bulbo. Observe que alguns dos axônios mais longos do seu corpo se originam na pele de seu hálux e terminam nos núcleos da coluna dorsal, situados na base de sua cabeça. Esta é uma via rápida e direta que transmite informação da pele ao encéfalo sem uma sinapse no trajeto.

Até este ponto da via, a informação ainda está sendo transmitida ipsolateralmente; ou seja, a informação do tato do lado *direito* do corpo está representada na atividade dos neurônios nos núcleos da coluna dorsal *direita*. Entretanto, os axônios dos neurônios dos núcleos da coluna dorsal fazem uma curva em direção ao bulbo ventral e medial e, então, decussam. *A partir desse ponto, o sistema somatossensorial de um lado do encéfalo está relacionado com as sensações originadas do lado oposto do corpo.*

Os axônios dos núcleos da coluna dorsal ascendem por um tracto conspícuo de substância branca, chamado de **lemnisco medial**. O lemnisco medial sobe pelo bulbo, pela ponte e pelo mesencéfalo, e seus axônios fazem sinapse com neurônios do **núcleo ventral posterior (VP)** do tálamo. Lembre-se que quase nenhuma informação sensorial segue diretamente ao córtex cerebral sem antes fazer sinapse no tálamo (o olfato é a exceção). Os neurônios talâmicos do núcleo VP projetam-se, por sua vez, a regiões específicas do **córtex somatossensorial primário**, ou **S1**.

É tentador supor que a informação sensorial seja simplesmente transferida, sem modificações, pelos núcleos do tronco encefálico e do tálamo no seu trajeto ao córtex e que o processamento realmente ocorra apenas no córtex. De fato, este pressuposto resultou na terminologia *núcleos relé* (como o dispositivo elétrico que intervém na passagem de corrente) ou *núcleos de retransmissão*, termos que são frequentemente utilizados para descrever núcleos sensoriais específicos do tálamo, como é o caso do núcleo VP. Estudos neurofisiológicos têm demonstrado, entretanto, o oposto. Tanto nos núcleos da coluna dorsal como nos talâmicos, ocorre uma transformação considerável da informação. Como regra, a informação é alterada cada vez que passa por sinapses no encéfalo. Em especial, as interações inibitórias entre os grupos adjacentes de aferências, que chegam pela via coluna dorsal-lemnisco medial, aumentam as respostas aos estímulos táteis (Quadro 12.2). Como veremos a seguir, algumas sinapses nesses núcleos também podem ter sua eficiência modificada, dependendo de sua atividade recente. Os neurônios tanto dos núcleos do tálamo como dos núcleos da coluna dorsal são controlados por aferências do córtex cerebral. Consequentemente, a eferência do córtex pode influenciar a aferência para o próprio córtex.

A Via Tátil Trigeminal

Até este ponto, descrevemos apenas a parte do sistema somatossensorial que entra pela medula espinhal. Se isso fosse toda a aferência, a sua face não forneceria sensações. A sensação somática da face é suprida, principalmente, pelos grandes ramos do **nervo trigêmeo** (nervo craniano V), o qual entra no encéfalo pela ponte (ver Capítulo 7). (O nome origina-se do latim *tri*, “três”, e *geminus*, “gêmeos”) O nervo trigêmeo divide-se, de cada lado, em três nervos periféricos que inervam a face, a região bucal, os dois terços distais da língua e a dura-máter que recobre o encéfalo. As sensações da pele em torno dos ouvidos, da região nasal e da faringe são fornecidas por outros nervos cranianos: o facial (VII), o glossofaríngeo (IX) e o vago (X).

As conexões sensoriais do nervo trigêmeo são análogas àquelas das raízes dorsais. Os axônios sensoriais de grande diâmetro do nervo trigêmeo levam informação tátil dos mecanorreceptores da pele. Eles fazem sinapse com neurônios de segunda ordem do núcleo trigeminal ipsolateral, que é análogo a um núcleo da coluna dorsal (Figura 12.16). Os axônios do núcleo trigêmeo decussam e projetam-se para a parte medial do núcleo VP do tálamo. A partir desse núcleo, a informação é retransmitida para o córtex somatossensorial.



QUADRO 12.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Inibição Lateral

A informação é geralmente transformada à medida que passa de um neurônio ao seguinte, ao longo de uma via sensorial. Uma transformação comum é a amplificação de diferenças na atividade entre neurônios vizinhos, fenômeno também conhecido como *aumento de contraste*. Já vimos isso nos campos receptivos das células ganglionares da retina (ver Capítulo 9). Se todos os fotorreceptores que fornecem sinalização aferente para uma célula ganglionar estivessem igualmente iluminados, a célula dificilmente distinguiria as sinalizações. Contudo, se existe uma borda de contraste – uma diferença de iluminação – dentro do campo receptivo da célula, a resposta da célula será modulada de forma mais intensa. O aumento de contraste é uma característica comum do processamento da informação nas vias sensoriais, inclusive para o sistema somatossensorial. Um mecanismo geral básico para aumento de contraste é a *inibição lateral*, por meio da qual células vizinhas inibem umas às outras. Veremos como isso ocorre por meio de um modelo simples.

Considere a situação da Figura A. Os neurônios do gânglio da raiz dorsal, marcados com as letras de a a g, transmitem a informação por sinapse excitatória aos neurônios do núcleo da coluna dorsal, marcados de A a G. Todos os neurônios disparam a frequências basais de 5 potenciais de ação/s, mesmo na ausência de estimulação. Considere o que aconteceria se um estímulo fosse aplicado ao campo recep-

tivo de apenas um neurônio sensorial, a célula d da Figura A. A frequência de disparo da célula d aumenta para 10 potenciais de ação/s. Assumiremos que a eferência das células do núcleo da coluna dorsal seja simplesmente a aferência pré-sináptica multiplicada por um fator de ganho sináptico igual a 1. Se a atividade do sinal que entra da célula d for 10, a atividade que sai da célula D também será 10. Essa simples retransmissão sináptica não aumenta a diferença entre o neurônio mais ativo, d, e os demais neurônios. O contraste da atividade entre o neurônio D e seus vizinhos C e E, por exemplo, é 10 contra 5 potenciais de ação/s.

Considere, agora, a situação da Figura B, em que interneurônios inibitórios que foram adicionados se projetam lateralmente para inibir cada uma das células vizinhas. O ganho sináptico das sinapses inibitórias (triângulos pretos) é -1 , e o ganho das sinapses excitatórias foi ajustado, como mostrado na figura. Calcule a atividade de cada célula com a multiplicação do sinal de entrada em cada sinapse pelo seu ganho sináptico e, então, some o efeito de todas as sinapses sobre a célula. Se você realizar esse cálculo sobre o ganho do estímulo aplicado à célula d, verá que ocorre um aumento significativo de contraste: a diferença entre a atividade da célula d e as vizinhas foi bem amplificado na referência da célula D. O contraste na atividade entre o neurônio D e seus vizinhos C e E é agora 20 contra 0 potenciais de ação/s.



Figura A

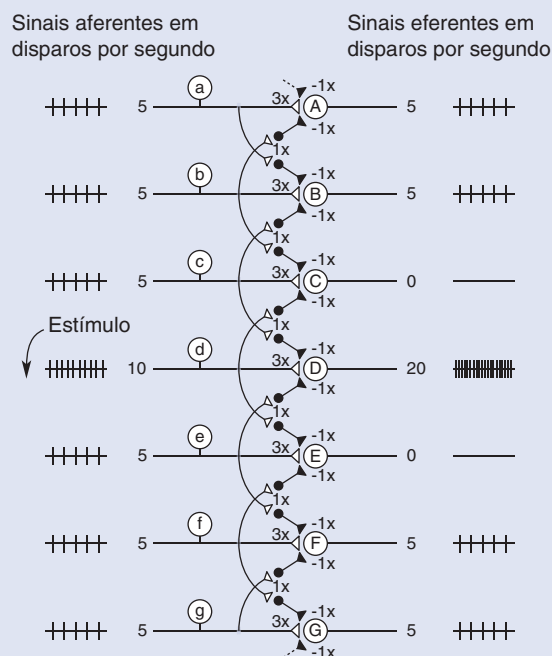
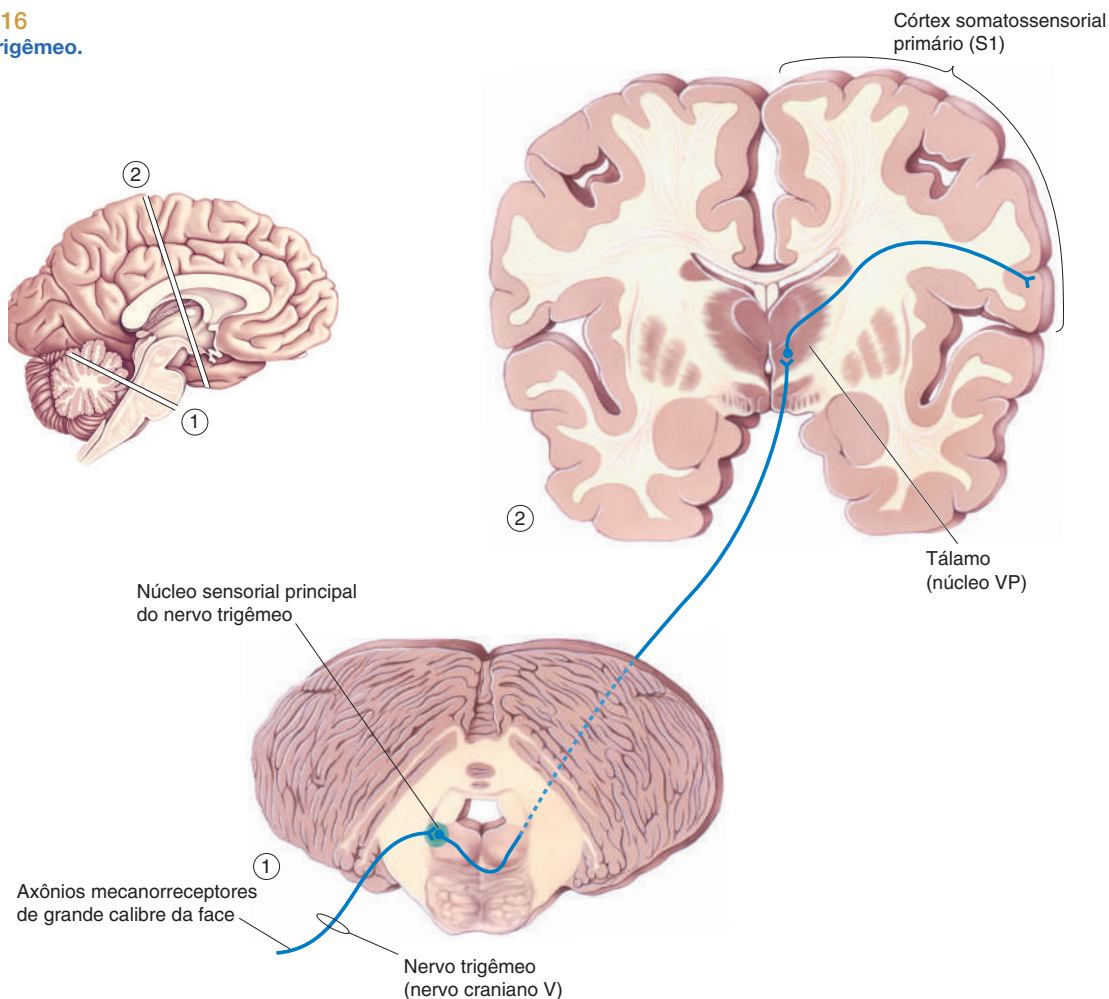


Figura B

▼ FIGURA 12.16
A via do nervo trigêmeo.

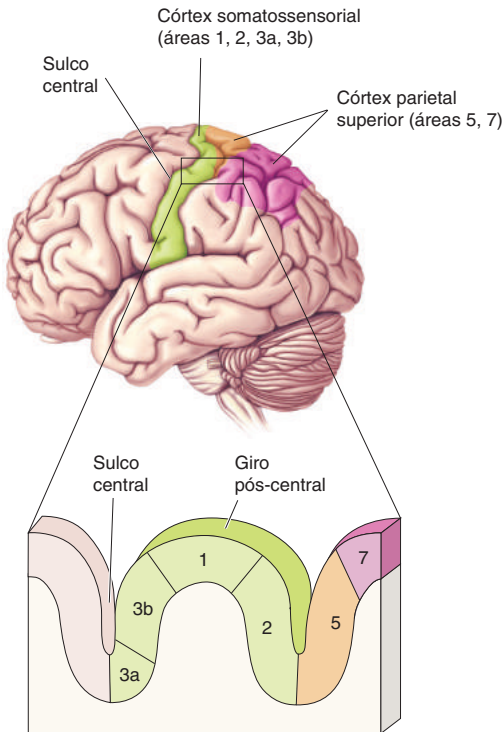


Córtex Somatossensorial

Assim como para todos os demais sistemas sensoriais, os níveis mais complexos do processamento somatossensorial ocorrem no córtex cerebral. A maior parte do córtex relacionada ao sistema somatossensorial está localizada no lobo parietal (Figura 12.17). A área de Brodmann 3b, reconhecida como o córtex somatossensorial primário (S1), é fácil de ser localizada em seres humanos, uma vez que está situada no giro pós-central (logo atrás do sulco central). (Ver também Figura 7.28, que ilustra as áreas de Brodmann.) Outras áreas corticais que também processam informação somatossensorial estão ao lado de S1. Estas incluem as áreas 3a, 1 e 2 no giro pós-central, e as áreas 5 e 7 no **córtex parietal posterior** adjacente (ver Figura 12.17).

A área 3b é o córtex somatossensorial *primário* porque (1) recebe um grande número de aferências do núcleo VP do tálamo; (2) seus neurônios são muito responsivos aos estímulos somatossensoriais (mas não a outros estímulos sensoriais); (3) lesões nessa área prejudicam a sensação somática; e (4) quando essa área recebe estímulos elétricos resulta em experiências somatossensoriais. A área 3a também recebe uma grande aferência do tálamo, mas essa região está, entretanto, mais relacionada às informações sobre a posição do corpo do que sobre o tato.

As áreas 1 e 2 recebem densa inervação da área 3b. A projeção da área 3b para a área 1 envia principalmente informação sobre textura, ao passo que a

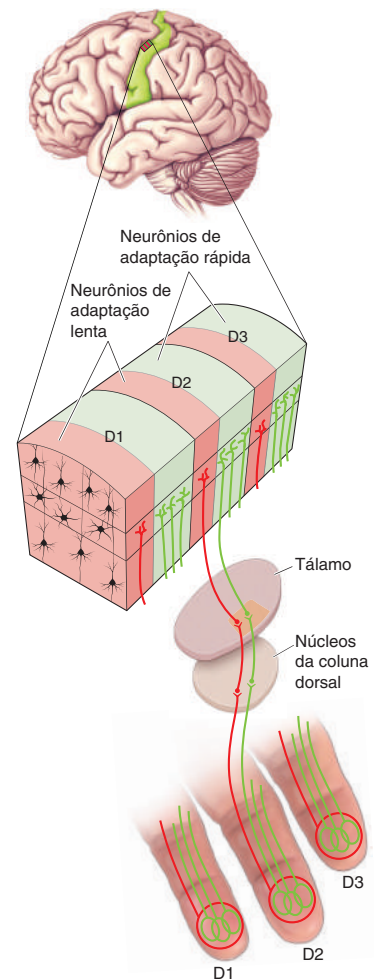


◀ **FIGURA 12.17**
Áreas somatossensoriais do córtex. Todas as áreas ilustradas localizam-se no lobo parietal. A ilustração inferior mostra que o giro pós-central contém S1, área 3b.

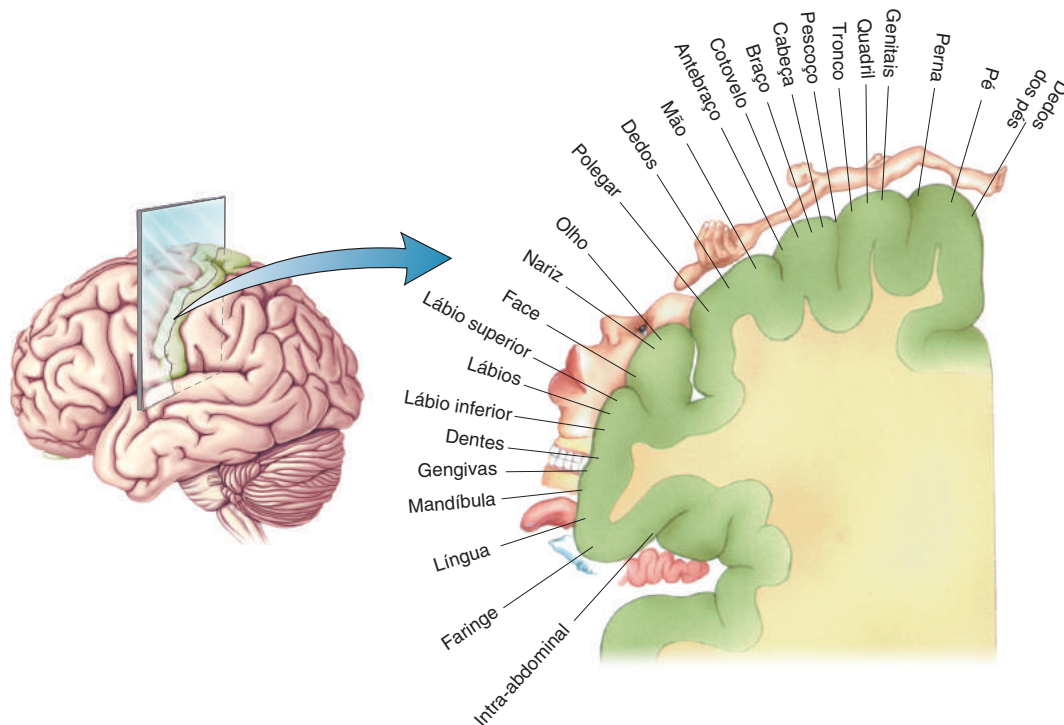
projeção para a área 2 enfatiza tamanho e forma. Pequenas lesões restritas às áreas 1 ou 2 produzem deficiências esperadas na discriminação da textura, do tamanho e da forma.

O córtex somatossensorial, assim como outras áreas do neocórtex, é uma estrutura organizada em camadas. Assim como para os córtices auditivo e visual, as aferências talâmicas para S1 terminam principalmente na camada IV. Os neurônios da camada IV projetam-se, por sua vez, para as células de outras camadas. Outra importante similaridade com as outras regiões corticais é que os neurônios de S1 que possuem aferências e respostas similares ficam dispostos verticalmente em colunas que se estendem perpendiculares às camadas corticais (Figura 12.18). O conceito de coluna vertical, tão brilhantemente elaborado por Hubel e Wiesel para o córtex visual, foi, de fato, descrito pela primeira vez para o córtex somatossensorial pelo cientista Vernon Mountcastle, da Universidade John Hopkins.

Somatotopia Cortical. A estimulação elétrica da superfície de S1 pode causar sensações somáticas localizadas em uma parte específica do corpo. A movimentação de forma sistemática do estimulador ao longo de S1 resultará em sensações que se deslocam ao longo do corpo. O neurocirurgião americano-canadense Wilder Penfield, da Universidade McGill, utilizou esse método de estimulação, entre as décadas de 1930 a 1950, para mapear o córtex de pacientes durante neurocirurgias. (É interessante observar que essas operações cerebrais podem ser realizadas em pacientes acordados com anestesia local apenas no escalpo, pois os tecidos neurais em si não possuem receptores para sensações somáticas.) Outra maneira de mapear o córtex somatossensorial é registrar a atividade de um único neurônio e determinar o local de seu campo receptivo somatossensorial no corpo. Os campos receptivos dos neurônios de S1 produzem um mapa ordenado do corpo no córtex. O mapeamento das sensações da superfície corporal em uma área do encéfalo é chamado de **somatotopia**. Vimos anteriormente que o encéfalo possui mapas de outras superfícies sensoriais, como a retina sensível à luz (*retinotopia*) e a cóclea sensível à frequência sonora (*tonotopia*).



▲ **FIGURA 12.18**
Organização colunar da área 3b de S1. Cada dígito (D1-D3) está representado em uma área adjacente do córtex. Na área da representação de cada dígito, existem colunas alternadas de células com respostas sensoriais de adaptação rápida (em verde) e de adaptação lenta (em vermelho). (Fonte: adaptada de Kaas et al., 1981, Fig. 8.)



▲ FIGURA 12.19

Um mapa somatotópico da superfície corporal no córtex somatossensorial primário.

Este mapa é uma seção transversal do giro pós-central (mostrado acima). Os neurônios de cada área são mais responsivos àquelas partes do corpo ilustradas junto a eles. (Fonte: adaptada de Penfield e Rasmussen, 1952, e de Kell et al., 2005, Fig. 3.)

Os mapas somatotópicos gerados por métodos de estimulação e de registro são similares. Os mapas lembram um corpo, com suas pernas e pés no topo do giro pós-central e sua cabeça no lado oposto, na extremidade inferior do giro (Figura 12.19). Um mapa somatotópico é chamado, algumas vezes, de *homúnculo* (para diminutivo de “homem” em latim; o pequeno homem no cérebro).

Várias coisas são óbvias sobre o mapa somatotópico em S1. Primeiro, o mapa não é contínuo, mas fragmentado. Observe, na Figura 12.19, que a representação da mão separa as representações da face e da cabeça. Um aspecto interessante é que os mapas originais de Penfield indicavam que os genitais masculinos estavam mapeados em partes mais ocultas e afastadas de S1, em algum ponto abaixo da representação dos antebraços. Contudo, um estudo recente com o uso de ressonância magnética funcional demonstrou que o pênis está, na verdade, representado em uma área nada surpreendente no mapa somatotópico: em uma área entre a representação do abdome e a das pernas. Infelizmente, os pesquisadores contemporâneos, ou mesmo Penfield, não investiram tempo para mapear o mapa somatotópico do corpo de mulher e investigar seus aspectos peculiares (o que alguns teriam chamado de “*hermunculus*”).*

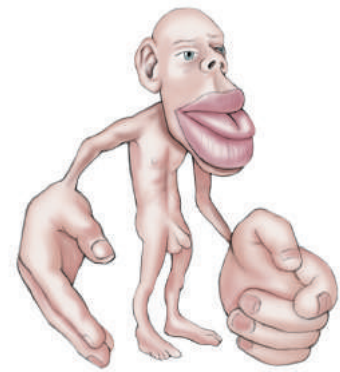
Outro aspecto óbvio do mapa somatotópico é que este não está na mesma escala do corpo humano. Em vez disso, o mapa parece uma caricatura (Figura 12.20): a boca, a língua e os dedos são absurdamente grandes, ao passo que o tronco, os braços e as pernas são pequenos. O tamanho relativo da área do córtex que processa cada parte do corpo está correlacionado à *densidade* de aferências sensoriais recebidas daquela determinada parte. O tamanho do mapa também está relacionado à *importância* da aferência sensorial daquela parte do corpo; a informação

*N. de T. O autor fez uma brincadeira com o nome homúnculo, trocando a parte “ho” do prefixo hom (de homem) por “her” (“dela”, em inglês).

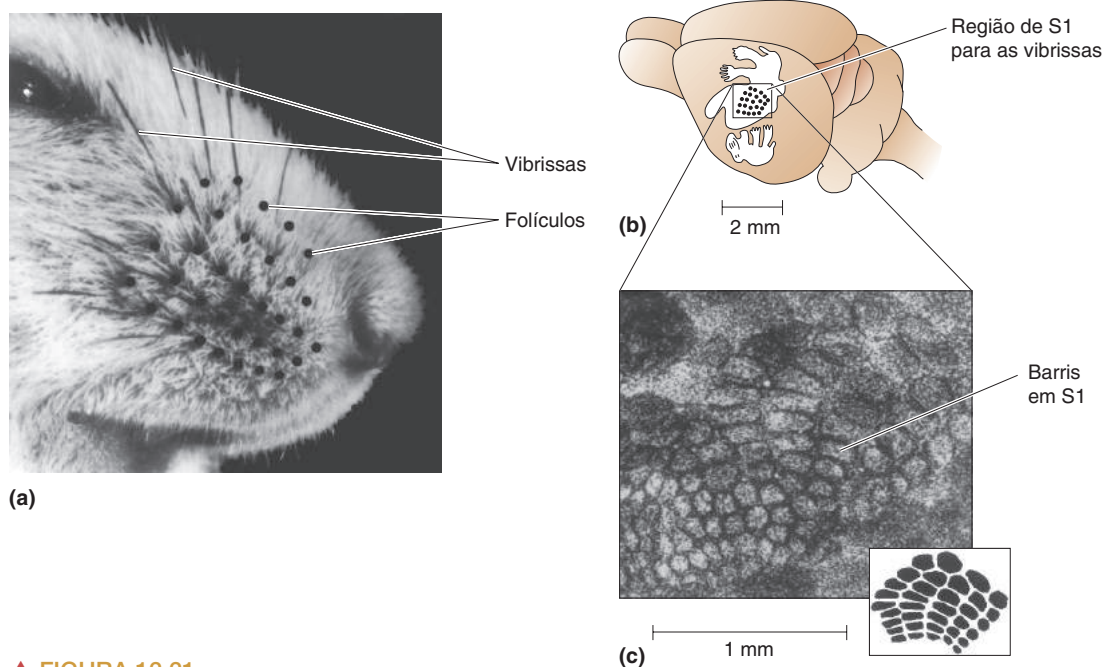
do seu dedo indicador é mais útil do que a de seu cotovelo. A importância da informação tátil de nossas mãos e dedos é óbvia, mas por que dedicar tanto poder de processamento cortical à boca? As duas prováveis razões devem-se às sensações táteis serem importantes na produção da fala e que seus lábios e língua (sensações somáticas, além do paladar) são a última linha de defesa na decisão sobre um alimento, se é nutritivo e delicioso ou se é algo que poderia sufocar, quebrar seu dente ou arranhar sua faringe. Como veremos a seguir, a importância de uma aferência e o tamanho de sua representação cortical também são reflexos da frequência com que essa informação é utilizada.

A importância de uma parte do corpo pode variar consideravelmente entre as diferentes espécies. Por exemplo, as grandes vibrissas faciais (bigodes) dos roedores recebem uma área enorme em S1 para seu processamento, ao passo que os dígitos das patas recebem uma área relativamente pequena (Figura 12.21). De forma notável, a sinalização sensorial de cada folículo de vibrissa segue para um agrupamento bem definido de neurônios em S1; esses grupos são chamados de *barris*. O mapa somatotópico das vibrissas dos roedores é facilmente visualizado em seções histológicas de S1; as cinco fileiras de barris corticais coincidem precisamente com as cinco fileiras de vibrissas faciais (Quadro 12.3). Estudos dos “barris corticais” dos ratos e camundongos têm revelado muita informação sobre as funções do córtex sensorial.

A somatotopia do córtex cerebral não está limitada a um único mapa. Exatamente da mesma forma que o sistema visual se constitui de múltiplos mapas retinotópicos, o sistema somatossensorial possui vários mapas corporais. A Figura 12.22 mostra a somatotopia detalhada de S1 em um macaco-da-noite (*Aotus* sp.). Compare cuidadosamente os mapas das áreas 3b e 1; eles representam as mesmas partes do corpo, literalmente em paralelo ao longo de faixas



▲ FIGURA 12.20
O homúnculo.



▲ FIGURA 12.21
Um mapa somatotópico das vibrissas faciais no córtex cerebral do camundongo. (a) As posições das principais vibrissas faciais (pontos). (b) Um mapa somatotópico em S1 no cérebro de camundongo. (c) Os barris corticais de S1. Foram feitas seções histológicas do córtex paralelas à superfície e coradas com a técnica de Nissl. O quadro menor mostra o padrão de disposição dos barris em cinco fileiras; compare com as cinco fileiras de vibrissas na fotografia da parte a. (Fonte: adaptada de Woolsey e Van der Loos, 1970.)



QUADRO 12.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Barris Corticais

por Thomas Woolsey

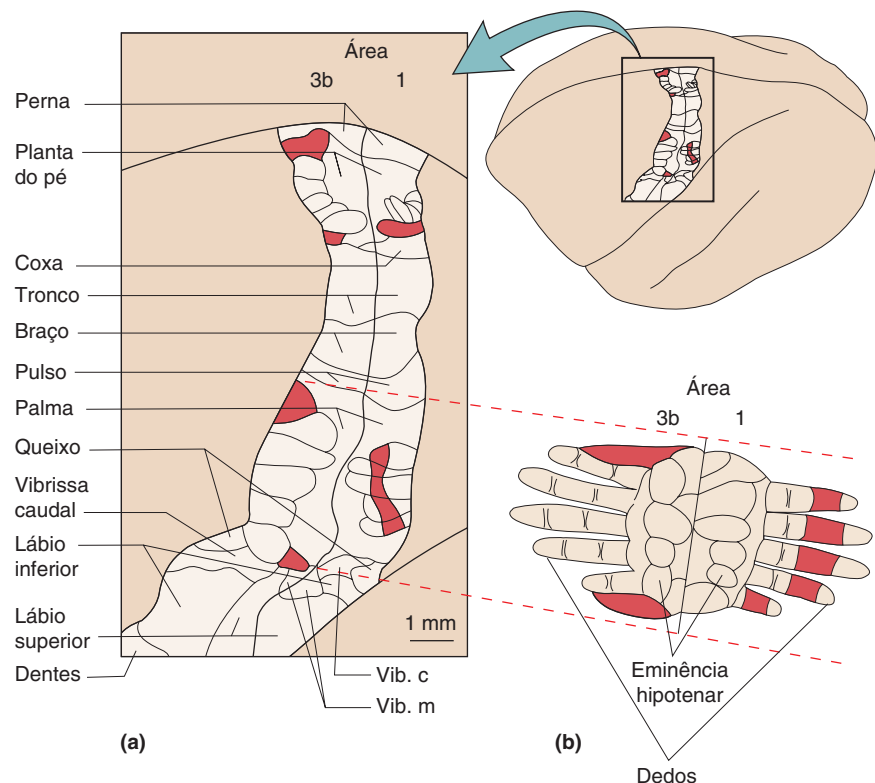


Em meados dos anos 1960, eu completei um estudo fisiológico sobre o tato, a audição e a visão no cérebro do camundongo para um projeto de pesquisa na graduação da Universidade de Wisconsin. Em Wisconsin, a histologia desses cérebros era feita de forma rotineira. Após meu primeiro ano na faculdade de medicina, eu voltei para olhar as secções histológicas. Havia alguma coisa de peculiar na camada cortical IV, exatamente no local onde eu havia registrado as respostas ao movimento das vibrissas: os corpos celulares estavam distribuídos de maneira desigual. Isso não era algo novo. Vários autores diferentes, em artigos quase esquecidos de 50 anos atrás, mostraram esse padrão de neurônios; mas isso foi descrito antes de registros de atividade elétrica serem possíveis, de modo que ninguém conhecia a função cortical.

O córtex é geralmente estudado em secções histológicas feitas perpendiculares à superfície cortical. Ocorreu-me que secções paralelas à superfície cerebral, as quais foram realizadas apenas raramente, permitiriam uma visão completa da camada IV. O falecido H. Van der Loos, professor

de neuroanatomia, conseguiu-me uma vaga para trabalhar na Johns Hopkins durante meu período eletivo. Eu preparei as amostras de modo que pudesse as posicionar de maneira precisa para as secções (eu conhecia o local onde eu obtinha geralmente as respostas com a estimulação da face) e fiz secções mais finas que o habitual. Eram quase 10 horas da manhã de uma primavera ensolarada, após o esforço de montar as primeiras secções sobre as lâminas, quando eu as levei pelo corredor até o laboratório escuro de histologia dos estudantes, onde havia um microscópio. A primeira observação já revelou um padrão impressionante de distribuição de células na camada IV, que, obviamente, imitavam a disposição das vibrissas. Não restava dúvida sobre o que eu tinha visto; eu imediatamente mostrei as lâminas a Van der Loos, que foi, então, a segunda pessoa no mundo a saber que as vibrissas estão estampadas no cérebro dos camundongos. Nós chamamos estes grupamentos celulares de barris. Posteriormente, foi comprovada a hipótese de que cada barril está associado a uma única vibrissa e que cada uma constitui parte de uma coluna funcional cortical.

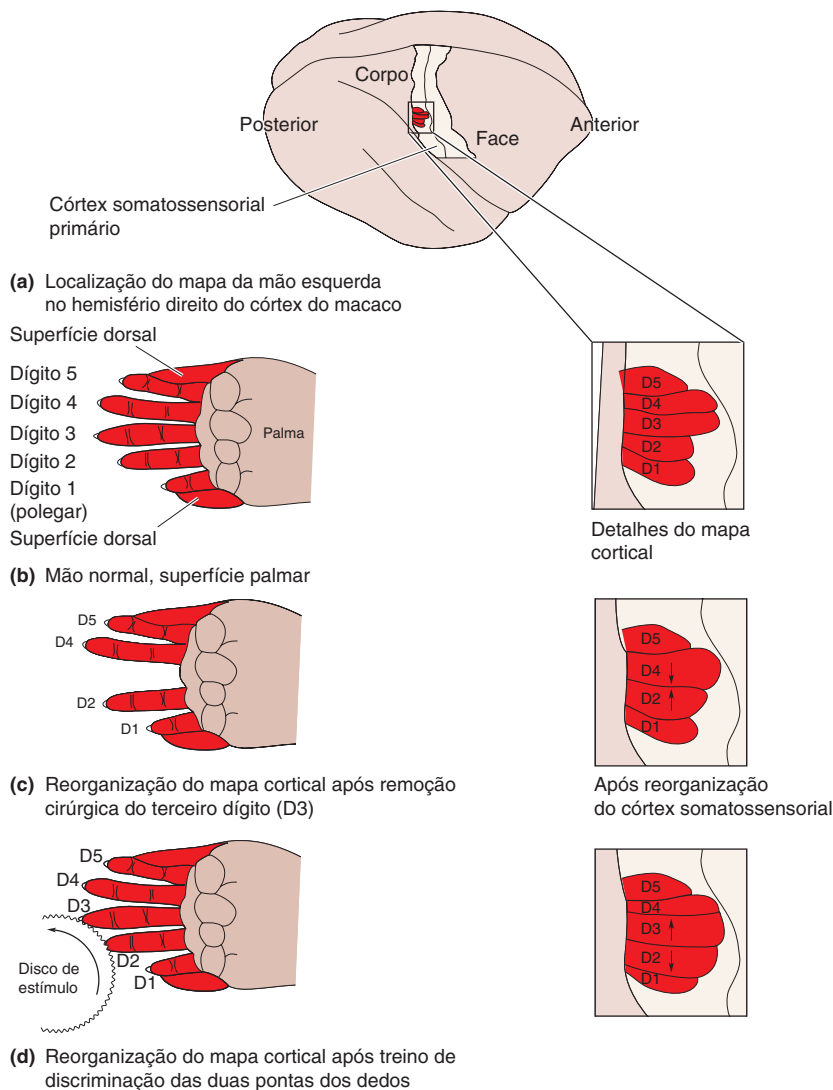
► **FIGURA 12.22**
Mapas somatotópicos múltiplos.
Registros obtidos de áreas 3b e 1 de um macaco-da-noite. (a) Os registros mostram que cada área possui o seu próprio mapa somatotópico. (b) Um exame detalhado da área da mão mostra que os dois mapas são como imagens especulares. As regiões sombreadas representam a superfície dorsal das mãos e dos pés; as regiões não sombreadas representam as superfícies ventrais. (Fonte: adaptada de Kaas et al., 1981.)



adjacentes do córtex. Os dois mapas somatotópicos não são idênticos, porém um é a imagem especular do outro, como fica claro no esquema ampliado das duas regiões da mão (Figura 12.22b).

Plasticidade do Mapa Cortical. O que acontece ao mapa somatotópico no córtex quando uma aferência for removida, como, por exemplo, a de um dedo? A “área do dedo” no córtex ficaria simplesmente sem utilidade? Ela atrofiaria? Ou esse tecido passaria a ser utilizado pelas aferências originadas de outras fontes? As respostas a essas questões poderiam ter implicações importantes para a recuperação de uma função após lesão de um nervo periférico. Na década de 1980, o neurocientista Michael Merzenich e colaboradores, da Universidade da Califórnia, em São Francisco, iniciaram uma série de experimentos para testar essas hipóteses.

Os principais experimentos estão resumidos na Figura 12.23. Primeiro, as regiões de S1 que são sensíveis à estimulação da mão em um macaco-da-noite adulto foram cuidadosamente mapeadas com microeletrodos. Então, um dedo da mão (o dígito 3) foi removido cirurgicamente. Após vários meses, o córtex foi novamente mapeado. Qual foi o resultado? A área do córtex destinada originalmente ao dígito amputado respondia agora à estimulação dos dígitos adjacentes (Figura 12.23c). Houve uma evidente reorganização da circuitaria subjacente à somatotopia cortical.



◀ **FIGURA 12.23**

Plasticidade do mapa somatotópico.

(a, b) Os dedos da mão de um macaco-da-noite estão mapeados na superfície do córtex em S1. **(c)** Se o dígito 3 for removido, o córtex, com o passar do tempo, reorganiza-se de modo que as representações dos dígitos 2 e 4 se expandem. **(d)** Se os dígitos 2 e 3 forem estimulados de forma seletiva, as suas representações corticais também se expandem.

No experimento da amputação, o motivo da reorganização desse mapa foi a ausência de aferências do dígito que estava faltando. O que aconteceria se a atividade da sinalização aferente de um dígito estivesse *aumentada*? Para responder a essa questão, os macacos foram treinados para utilizar dígitos específicos para realizar uma tarefa, pela qual eles recebiam um alimento como recompensa. Após várias semanas de treino, os experimentos de mapeamento com microeletrodos mostraram que a representação dos dígitos estimulados tinha expandido em comparação à dos dígitos adjacentes, não estimulados (Figura 12.23d). Esses experimentos revelaram que os mapas corticais são dinâmicos e que seu ajuste depende da quantidade de experiência sensorial. Experimentos subsequentes em outras áreas do córtex (visual, auditiva, motora) têm mostrado que é comum esse tipo de plasticidade do mapa cortical.

Os relatos acerca da plasticidade do mapa nos animais levaram à busca de alterações similares no encéfalo humano. Um exemplo interessante foi obtido de estudos com amputados. Uma experiência comum entre os amputados é a percepção de sensações que se originariam do membro que está faltando, quando, na verdade, outras partes do corpo são tocadas. Essas sensações de “membro fantasma” são comumente evocadas pela estimulação de regiões da pele cujas representações somatotópicas são limítrofes àquelas do membro amputado; por exemplo, a sensação pode ser provocada em um braço fantasma pela estimulação da face. Métodos de obtenção de imagens funcionais do cérebro revelam que as regiões corticais destinadas originalmente aos membros faltantes passam a ser ativadas com a estimulação da face. Ainda que essa plasticidade possa ser adaptativa, no sentido de que o córtex não fique ocioso, a correlação equivocada entre a estimulação e a percepção nos amputados indica que isso possa levar à confusão na interpretação das sinalizações em S1.

Embora ter mais área cortical para a percepção de uma parte do corpo possa não ser necessariamente benéfico para os amputados, aparentemente o é para os músicos. Os violinistas e outros músicos que tocam instrumentos de corda devem dedilhar continuamente as cordas com sua mão esquerda; os dedos da outra mão, a que segura o arco, recebem consideravelmente menos estimulação individual. O imageamento funcional de S1 mostra que a quantidade de córtex dedicada aos dedos da mão esquerda é consideravelmente maior nesses músicos. É provável que este seja um processo de remapeamento contínuo que ocorre no córtex de cada pessoa na medida em que variam as suas experiências de vida.

Os mecanismos subjacentes a esses tipos de plasticidade do mapa não são compreendidos. Entretanto, como veremos no Capítulo 25, eles podem envolver processos associados à aprendizagem e à memória.

O Córtex Parietal Posterior. Como vimos, a segregação dos diferentes tipos de informação é uma regra geral dos sistemas sensoriais, e o sistema somatosensorial não é uma exceção. Entretanto, a informação das diferentes submodalidades sensoriais não pode permanecer segregada para sempre. Quando apalpamos uma chave em nosso bolso, comumente nós não a sentimos como uma lista de características: tamanho e forma específicos, bordas estruturadas e polidas, superfície plana, lisa, dura e de certo peso. Em vez disso, sem pensar muito nessas características, nós simplesmente confirmamos com nossos dedos tratar-se de uma “chave”, e não de uma “moeda” ou de “maço antigo de goma de mascar”. Aspectos em separado de um estímulo são reunidos sem nenhum esforço em um objeto significativo. Compreendemos muito pouco sobre como isso ocorre em termos biológicos em um sistema sensorial, e menos ainda quando isso envolve mais de um sistema sensorial. Afinal, muitos objetos possuem uma aparência, um som, toque e odor distinto, e a fusão dessas sensações é necessária para formar a imagem mental completa de alguma coisa, como o seu gato de estimação.

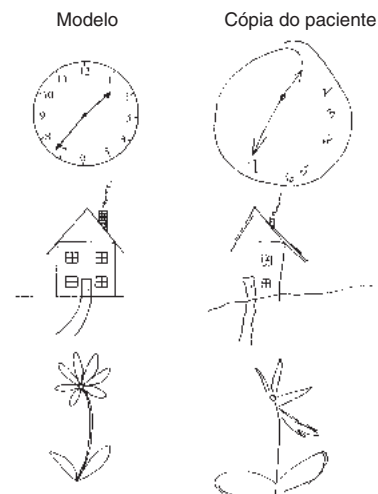
O que sabemos é que as características dos campos receptivos neuronais tendem a mudar, à medida que a informação passa pelo córtex, os campos

receptivos ficam maiores. Por exemplo, os neurônios subcorticais e os das áreas corticais 3a e 3b não são sensíveis à direção de um estímulo de movimento sobre a pele, porém as células das áreas 1 e 2 têm essa sensibilidade. Os estímulos preferidos dos neurônios vão ficando cada vez mais complexos. Certas áreas corticais parecem ser locais onde simples fluxos de informação sensorial segregados convergem para gerar representações neurais particularmente complexas. Quando discutimos o sistema visual, vimos isso ocorrer nos campos receptivos complexos da área TI. O córtex parietal posterior também é uma área como essa. Seus neurônios possuem campos receptivos grandes com estímulos preferenciais muito difíceis de serem caracterizados por serem muito elaborados. Além disso, essa área não está relacionada apenas com a sensação somática, mas também com estímulos visuais, com planejamento dos movimentos e, inclusive, com o nível de atenção de uma pessoa.

Lesão às áreas do parietal posterior podem causar alguns distúrbios neurológicos bizarros. Pode-se citar, entre estes, a **agnosia**, a incapacidade de reconhecer objetos, apesar de a capacidade sensorial mais simples parecer normal. As pessoas com *estereognosia* não conseguem reconhecer objetos comuns pelo tato (como no exemplo da chave), apesar de a sensação tátil ser normal sob outros aspectos, e podem não ter problema em reconhecer o objeto pela visão ou pelo som. Os déficits são frequentemente limitados ao lado contralateral à lesão.

As lesões no córtex parietal também podem causar uma **síndrome de negligência**, na qual uma parte do corpo ou uma parte do mundo (p. ex., todo o campo visual à esquerda do centro da visão) é ignorada ou suprimida, e sua própria existência é negada (Figura 12.24). O neurologista Oliver Sacks descreveu um paciente assim em seu trabalho, “O Homem que Caiu da Cama”. Após sofrer um acidente vascular encefálico que presumivelmente lesou seu córtex, o homem insistia que alguém estava fazendo alguma brincadeira macabra com ele, escondendo uma perna amputada sob seu cobertor. Quando ele tentava remover a perna de sua cama, a perna e ele acabavam caindo no chão. Certamente, a perna em questão era a sua própria conectada normalmente ao seu corpo, mas ele era incapaz de reconhecê-la como parte do seu corpo. Um paciente com síndrome de negligência pode ignorar o alimento que está na metade esquerda de seu prato ou pode tentar vestir apenas um lado do corpo. A síndrome de negligência é muito comum após lesões no hemisfério direito e, felizmente, ela pode melhorar ou desaparecer com o passar do tempo.

Em termos gerais, o córtex parietal posterior parece ser essencial para a percepção e interpretação das relações espaciais, a noção exata do corpo e o aprendizado das tarefas que envolvem a coordenação do corpo no espaço. Essas funções envolvem uma complexa integração da informação somatossensorial com a de outros sistemas sensoriais, principalmente com o sistema visual.



▲ **FIGURA 12.24**
Síntomas de uma síndrome de negligência. Foi solicitado a um paciente que teve um derrame no córtex parietal direito que copiasse o modelo desenhado, mas ele foi incapaz de reproduzir muitas das características do lado esquerdo dos modelos. (Fonte: Springer e Deutsch, 1989, p. 193.)

DOR

Além dos receptores mecanossensíveis para o tato que descrevemos até agora, a sensação somática depende demais de **nociceptores**, que são as terminações nervosas livres, ramificadas, não mielinizadas que sinalizam lesão ou risco de lesão ao corpo. (A palavra deriva do latim *nocere*, “ferir”.) A informação dos nociceptores segue uma via para o encéfalo que é muito distinta da via pela qual segue a informação dos mecanorreceptores; consequentemente, a experiência subjetiva causada pela ativação dessas duas vias é diferente. A ativação seletiva dos nociceptores pode levar à experiência consciente de dor. A nocicepção, e a dor, são essenciais à vida (Quadro 12.4).

Todavia, é importante esclarecer que a nocicepção e a dor não são sempre a mesma coisa. *Dor* é a sensação, ou a percepção, de sensações, como irritação, inflamação, fisgada, ardência, latejo, ou seja, sensações insuportáveis que surgem



QUADRO 12.4 DE ESPECIAL INTERESSE

A Miséria de uma Vida Sem Dor

A dor nos ensina a evitar situações prejudiciais. Ela provoca respostas reflexas de retirada do corpo a estímulos nocivos e nos induz a manter em repouso a parte lesionada do nosso corpo para que ela possa melhorar. A dor é vital. Os argumentos mais convincentes para os benefícios funcionais da dor são os casos muito raros de pessoas com uma condição chamada de *insensibilidade congênita à dor*. Elas passam a vida inteira em constante perigo de autodestruição, pois não conseguem se dar conta das consequências prejudiciais de seus atos. Essas pessoas comumente morrem precocemente.

Uma canadense, por exemplo, nascida com insensibilidade a estímulos dolorosos, não possuía qualquer outro déficit sensorial e era inteligente. Apesar de ter treinamento desde cedo para evitar situações danosas, ela desenvolveu degeneração progressiva de suas articulações e da coluna vertebral, levando à deformação de seu esqueleto, à degeneração, à infecção e, por fim, à morte aos 28 anos. Aparentemente, baixos níveis de atividade nociceptiva são importantes durante as tarefas cotidianas para nos avisar quando um determinado movimento ou uma postura prolongada estiver forçando muito nosso corpo. Mesmo durante o sono, a no-

cicepção pode ser o estímulo determinante para mudarmos de posição na cama, sempre que necessário, para prevenir escaras ou excesso de tensão sobre o esqueleto.

As pessoas com insensibilidade congênita à dor revelam que a dor é uma sensação particular e não simplesmente um excesso de outras sensações. Essas pessoas possuem usualmente uma capacidade normal para perceber os demais estímulos somatossensoriais. Entre as possíveis causas do distúrbio estão uma falha no desenvolvimento periférico dos nociceptores, transmissão sináptica alterada nas vias no sistema nervoso central que transmitem a dor e mutações genéticas. Um estudo com várias famílias afetadas por essa condição no Paquistão revelou mutações no gene *SCN9A*, o qual codifica um tipo especial de canal de sódio dependente de voltagem que se expressa apenas em neurônios nociceptivos. A mutação leva a canais de sódio não funcionais, o que determina uma ausência de potenciais de ação nos nociceptores e uma profunda insensibilidade à dor. Os membros das famílias com essas mutações apresentam constantemente cortes, contusões, lábios e línguas mordidos e ossos quebrados.

Fica evidente que a vida sem dor *não* é uma bênção.

de uma parte do corpo. A *nocicepção* é o processo sensorial que fornece as sinalizações que disparam a experiência da dor. Enquanto os nociceptores podem disparar de forma violenta e contínua, a dor pode aparecer e desaparecer. E o oposto também pode ocorrer. A dor pode ser agonizante, mesmo sem a atividade dos nociceptores. Mais do que qualquer outro sistema sensorial, as qualidades cognitivas da nocicepção podem ser controladas internamente, pelo próprio encéfalo.

Os Nociceptores e a Transdução dos Estímulos Dolorosos

Os nociceptores são ativados por estímulos que têm o potencial para causar lesão nos tecidos. Danos aos tecidos podem resultar de estimulação mecânica forte, temperaturas extremas, privação de oxigênio e exposição a certos agentes químicos, entre outras causas. As membranas dos nociceptores contêm canais iônicos que são ativados por esses tipos de estímulos.

Considere, por exemplo, os eventos que se sucedem quando você pisa sobre uma tachinha (lembre-se do Capítulo 3). O simples estiramento ou dobramento da membrana do nociceptor ativa os canais iônicos mecanossensíveis, que levam à despolarização da célula e ao disparo de potenciais de ação. Além disso, as células danificadas no local da lesão podem liberar uma série de substâncias que provocam a abertura de canais iônicos nas membranas dos nociceptores. Como exemplos de substâncias liberadas estão as proteases (enzimas que digerem proteínas), trifosfato de adenosina (ATP) e K^+ . As proteases podem clivar um peptídeo extracelular abundante, chamado de *cininogênio*, para formar o peptídeo *bradiginina*. A bradiginina liga-se a uma molécula receptora específica, que aumenta a condutância iônica de alguns nociceptores. De modo similar, o ATP causa a despolarização dos nociceptores por meio da ligação direta a canais iônicos que dependem de ATP para sua ativação. E, como aprendemos no Capítulo 3, o aumento de $[K^+]$ extracelular despolariza diretamente as membranas neuronais.

Considere, agora, uma situação em que alguém se encosta em um forno quente. O calor acima de 43 °C causa queimadura nos tecidos, e os canais iônicos

termossensíveis das membranas dos nociceptores abrem-se nessa temperatura. Obviamente, nós também sentimos calor de forma não dolorosa quando a pele é aquecida de 37 a 43°C. Essas sensações dependem de termorreceptores não nociceptivos e de suas conexões ao SNC, que serão discutidas em uma seção posterior. Por ora, saiba que as sensações de aquecimento e de queimação são mediadas por mecanismos neurais distintos.

Imagine que você seja um corredor de meia idade percorrendo o último quilômetro de uma maratona. Quando os níveis de oxigênio de seus tecidos forem inferiores à demanda de oxigênio, as suas células utilizarão o metabolismo anaeróbico para gerar ATP. Uma consequência do metabolismo anaeróbico é a liberação de ácido láctico. O acúmulo de ácido láctico leva a um excesso de H^+ no líquido extracelular. Esses íons ativam canais iônicos dependentes de H^+ dos nociceptores. Esse mecanismo está associado à dor cruciante associada ao exercício muito intenso.

Uma abelha o ferroa. Sua pele e seus tecidos contêm *mastócitos*, um componente do seu sistema imune. Os mastócitos podem ser ativados pela exposição a substâncias exógenas (p. ex., o veneno da abelha), levando-os à liberação de histamina. A histamina pode ligar-se aos receptores específicos na membrana do nociceptor, causando a despolarização da membrana. A histamina também aumenta a permeabilidade dos capilares sanguíneos, levando ao edema e ao rubor no local da lesão. Pomadas contendo fármacos que bloqueiam os receptores histaminérgicos (anti-histamínicos) podem auxiliar tanto no alívio da dor como na diminuição do edema.

Tipos de Nociceptores. A transdução dos estímulos dolorosos ocorre nas terminações nervosas livres das fibras não mielinizadas C e nas pobremente mielinizadas Aδ. A maioria dos nociceptores responde a estímulos mecânicos, térmicos e químicos e são chamados, portanto, de *nociceptores polimodais*. Contudo, assim como os mecanorreceptores de tato, muitos nociceptores mostram seletividade nas respostas a estímulos diferentes. Dessa forma, também existem *nociceptores mecânicos* (mecanonociceptores), que mostram respostas seletivas à pressão intensa; *nociceptores térmicos* (termonociceptores), que respondem seletivamente ao calor queimante ou ao frio extremo (Quadro 12.5); e *nociceptores químicos*, que respondem de forma seletiva à histamina e a outros agentes químicos.

Os nociceptores estão presentes na maioria dos tecidos corporais, como a pele, os ossos, os músculos, a maioria dos órgãos internos, os vasos sanguíneos e o coração. Eles estão notadamente ausentes no sistema nervoso em si, porém estão presentes nas meninges.

Hiperalgesia e Inflamação. Os nociceptores normalmente respondem apenas quando os estímulos são suficientemente intensos para provocar lesão tecidual. No entanto, todos nós sabemos que a pele, as articulações ou os músculos que já estão lesionados ou inflamados estão mais sensíveis que o normal. Um toque leve e condocido de uma mãe sobre uma área da pele queimada de seu filho pode desencadear gritos devido à dor insuportável. Esse fenômeno é conhecido como **hiperalgesia** e é o exemplo mais familiar da capacidade corporal de autocontrole da dor. A hiperalgesia pode ser um limiar reduzido à dor, uma intensidade aumentada dos estímulos dolorosos ou, até mesmo, dor espontânea. A *hiperalgesia primária* ocorre na área do tecido lesado, porém os tecidos que envolvem a região da lesão também podem se tornar supersensíveis, pelo processo de *hiperalgesia secundária*.

Muitos mecanismos distintos podem estar envolvidos na hiperalgesia, alguns no nociceptor ou periféricamente no tecido a seu redor e outros no SNC. Como foi observado anteriormente, quando ocorre lesão na pele, diversas substâncias, que são chamadas algumas vezes de *sopa inflamatória*, são liberadas. A sopa contém certos neurotransmissores (glutamato, serotonina, adenosina,



QUADRO 12.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Quente e Apimentado

Se você gosta de comida apimentada, provavelmente sabe que o ingrediente ativo de uma ampla variedade de pimentas ardentes é a *capsaicina* (Figura A). Essas pimentas são “quentes” porque a capsaicina ativa nociceptores térmicos, que também sinalizam elevações térmicas que causam dor (acima de, aproximadamente, 43°C). De fato, foi o aspecto peculiar de que esses neurônios nociceptivos são seletivamente ativados pela capsaicina que levou à descoberta do mecanismo de transdução para a sensação de calor. David Julius, da Universidade da Califórnia, em São Francisco, observou que em alguns neurônios dos gânglios da raiz dorsal, a capsaicina ativa um canal iônico específico, denominado *TRPV1*, o qual também é ativado por aumentos de temperatura que atinjam 43°C. Esse canal iônico permite a entrada de Ca^{2+} e Na^+ , despolarizando o neurônio. TRPV1 é um membro de uma família muito numerosa de canais TRP relacionados, identificados originalmente em fotorreceptores da mosca-das-frutas *Drosophila* (TRP, do inglês, *transient receptor potential* [potencial receptor transitório]). Diferentes tipos de canais TRP contribuem para formas muito distintas de transdução sensorial nos organismos, desde organismos unicelulares até seres humanos.

Por que um canal iônico dependente de temperatura também seria sensível às pimentas ardentes? A capsaicina parece imitar o efeito de substâncias endógenas liberadas por tecidos lesados. Essas substâncias (e a capsaicina) provocam a abertura do canal TRPV1 em temperaturas mais baixas, o que explica a sensibilidade aumentada de áreas lesadas da pele a aumentos de temperatura. De fato, a hiperalgesia térmica induzida pela inflamação está ausente em uma linhagem de camundongos geneticamente modificados, na qual falta o ca-

nal TRPV1. Enquanto todos os mamíferos expressam normalmente o canal TRPV1, as aves não o expressam, o que explica, portanto, o motivo de as aves poderem consumir a mais forte das pimentas. Esse fato também explica como as sementes acrescidas de capsaicina podem ser consumidas pelas aves sem a interferência do ataque de roedores.

Além da proteção da ração para as aves e de seu amplo uso na culinária, a capsaicina possui uma aplicação clínica aparentemente paradoxal. Quando aplicada em grandes quantidades, a capsaicina causa **analgesia**, a ausência de dor. A capsaicina dessensibiliza as fibras nociceptivas e depleta o neuropeptídeo substância P de seus terminais axonais. Pomadas, borrifadores e emplastros contendo capsaicinas são tratamentos utilizados para dor associada a artrites, distensões, psoríase, herpes zóster, entre outras condições (ver Quadro 12.1).

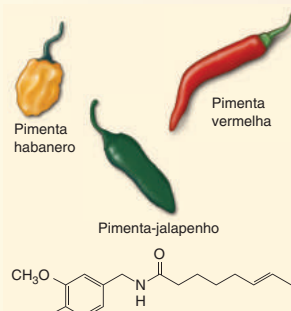


Figura A
As pimentas que contêm capsaicina e a estrutura química dessa molécula.

ATP), peptídeos (substância P, bradicinina), lipídeos (prostaglandinas, endocanabinoides), proteases, neurotrofinas, citocinas, quimiocinas, íons, como K^+ e H^+ , entre outras substâncias (Figura 12.25). Em conjunto, essas substâncias podem causar **inflamação**, que é uma resposta natural dos tecidos corporais na tentativa de eliminar a lesão e estimular o processo de cura. Os sinais característicos de inflamação na pele são dor, calor, rubor e edema. Várias daquelas substâncias também podem modular a excitabilidade dos nociceptores, tornando-os mais sensíveis aos estímulos térmicos ou mecânicos (ver Quadro 12.5).

A bradicinina foi apresentada anteriormente como uma das substâncias que despolariza diretamente os nociceptores. Além desse efeito, a bradicinina estimula mudanças intracelulares de longa duração, que tornam mais sensíveis os canais iônicos ativados por calor. As *prostaglandinas* são substâncias produzidas pela clivagem enzimática dos lipídeos da membrana celular. Apesar de as prostaglandinas não causarem dor diretamente, elas aumentam muito a sensibilidade dos nociceptores a outros estímulos. O ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides são um tratamento utilizado para tratar a hiperalgesia, uma vez que inibem as enzimas necessárias à síntese de prostaglandinas.

A *substância P* é um peptídeo sintetizado pelos próprios nociceptores. A ativação de uma ramificação do neurito periférico do nociceptor pode levar à secreção de substância P por outras ramificações do neurito do mesmo nociceptor nas áreas vizinhas da pele. A substância P causa vasodilatação (aumento do diâmetro

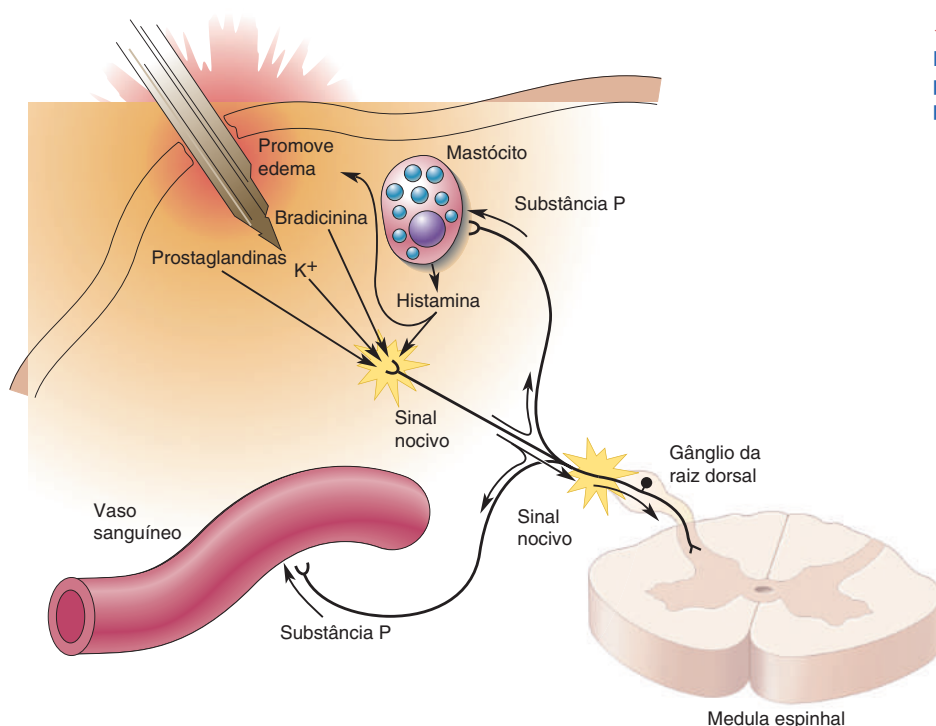


FIGURA 12.25

Mediadores químicos periféricos responsáveis pela sensação de dor e pela hiperalgesia.

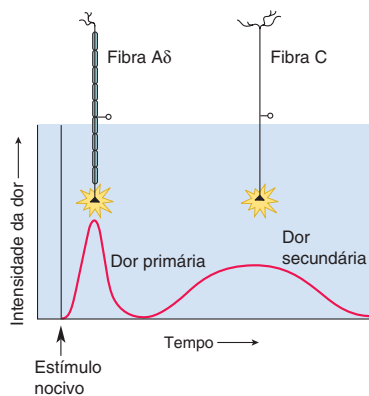
dos capilares sanguíneos) e a liberação de histamina dos mastócitos. A sensibilização de outros nociceptores pela substância P em torno do local da lesão é uma das causas da hiperalgesia secundária.

Os mecanismos do SNC também contribuem com a hiperalgesia secundária. Após a lesão, a ativação dos axônios mecanorreceptores A β por um toque leve pode resultar em dor. Portanto, outro mecanismo de hiperalgesia envolve uma interação sináptica (linha cruzada) entre a via do tato e a via da dor na medula espinhal.

Prurido

O prurido é definido como uma sensação desagradável que induz um desejo ou um reflexo de coçar. O prurido, ou coceira, e o ato de coçar que ela evoca pode servir como uma defesa natural contra parasitos e toxinas de plantas sobre a pele e a cabeça. O prurido é, em geral, uma irritação breve e de menor importância, porém pode se tornar uma condição crônica e seriamente debilitante. O prurido crônico pode ser causado por uma grande variedade de condições cutâneas, como reações alérgicas, infecções, infestações e psoríase; pode ser causado por distúrbios como câncer, hipertireoidismo, deficiência de ferro, doença hepática, estresse e condições psiquiátricas. Imagine que sua pior coceira se espalhou pela maior parte do seu corpo e persiste por todos os minutos de seu dia. A necessidade de coçar pode ser implacável e irresistível. O prurido crônico pode ser tão incômodo como a dor crônica e é reconhecidamente difícil para se tratar com fármacos e terapias.

O prurido tem sido uma sensação difícil de se classificar. Embora a dor e o prurido sejam inequivocadamente distintos, também possuem muitas similaridades. Ambas as sensações são mediadas por axônios sensoriais de pequeno calibre, apesar de os axônios que transmitem a sinalização da dor parecerem diferentes daqueles que transmitem a coceira. Ambos podem ser ativados por vários tipos de estímulos, como químicos e tátil. Alguns dos fármacos e compostos que regulam a dor também podem desencadear a coceira, e algumas moléculas sinalizadoras transduzem ambas as sensações. A dor e o prurido também interagem.



▲ FIGURA 12.26

Dores primária e secundária. A sensação de dor primária que resulta da estimulação nociva é mediada pelas fibras A δ , mais rápidas. A sensação de dor secundária, de longa duração, é mediada pelas fibras C, lentas.

Por exemplo, a dor pode suprimir o prurido, o que explica por que, algumas vezes, coçamos de forma agressiva, lesionando aquela área cutânea com o prurido.

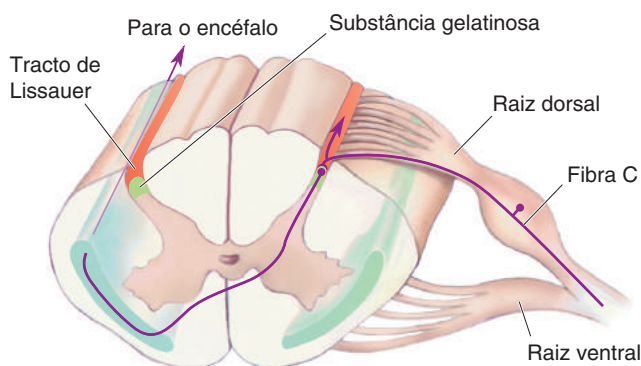
Alguns tipos de prurido são transduzidos por moléculas e circuitos neurais específicos. As fibras axonais C, de menor diâmetro (velocidade de condução de 0,5 m/s ou menos), são seletivamente responsivas à histamina, a substância que naturalmente produz o prurido e que é liberada dos mastócitos na pele durante a inflamação (ver Figura 12.25). A histamina desencadeia o prurido por meio de sua ligação aos receptores histaminérgicos que, por sua vez, ativam canais TRPV1; surpreendentemente, esse é o mesmo tipo de canal TRPV1 estimulado pela capsaicina e por altas temperaturas (ver Quadro 12.5). Anti-histamínicos – fármacos que antagonizam receptores para a histamina – podem suprimir esse tipo de prurido. Entretanto, nem todo prurido é mediado por histamina. A coceira pode ser desencadeada, também, por grande variedade de substâncias endógenas e exógenas, pois os finos axônios que transmitem o prurido expressam, aparentemente, um grande número de outros tipos de receptores, moléculas sinalizadoras e canais de membrana que desencadeiam a coceira.

Permanece, entretanto, muito mistério sobre o prurido. Não está claro se existem diferentes tipos de axônios que transmitem o prurido. Os circuitos centrais envolvidos no processamento do prurido também são muito pouco conhecidos. Há um estudo muito interessante que demonstra a participação de certos neuropeptídeos em vias específicas de transmissão do prurido na medula espinhal. Se as moléculas sinalizadoras e os receptores específicos que desencadeiam o prurido pudessem ser identificados e compreendidos, seria possível desenvolver fármacos seletivos efetivos para tratar prurido crônico sem interferir no processamento da dor e de outras sensações somáticas.

Aferentes Primários e Mecanismos Espinhais

As fibras A δ e C levam informação ao SNC com velocidades diferentes, em função das diferenças em suas velocidades de condução dos potenciais de ação. Dessa forma, a ativação de nociceptores cutâneos produz duas percepções de dor distintas: uma *dor primária*, rápida e aguda, seguida de uma *dor secundária*, lenta e contínua. A dor primária é causada pela ativação de fibras A δ ; a dor secundária é causada pela ativação de fibras C (Figura 12.26).

Assim como as fibras mecanossensoriais A β , as fibras de pequeno calibre possuem seus corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal segmentar e entram no corno dorsal da medula espinhal. Ao penetrarem na medula, as fibras logo ramificam-se e percorrem uma curta distância nos sentidos rostral e caudal na medula, em uma região chamada de *tracto de Lissauer*, fazendo, depois, sinapse com neurônios da parte mais periférica do corno dorsal, em uma região conhecida como **substância gelatinosa** (Figura 12.27).

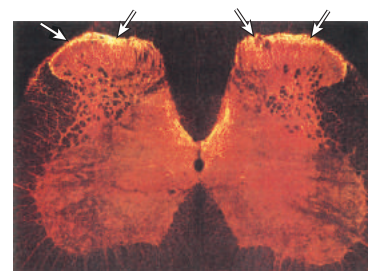


► FIGURA 12.27

Conexões espinhais dos axônios nociceptivos.

O neurotransmissor dos aferentes nociceptivos é o glutamato; contudo, como foi mencionado anteriormente, esses neurônios também contêm o peptídeo substância P (Figura 12.28). A substância P fica estocada em grânulos de secreção nas terminações axonais (ver Capítulo 5) e pode ser liberada por salvas de potenciais de ação de alta frequência. Experimentos recentes demonstraram que a transmissão sináptica mediada pela substância P é necessária para as sensações de dor moderadas a intensas.

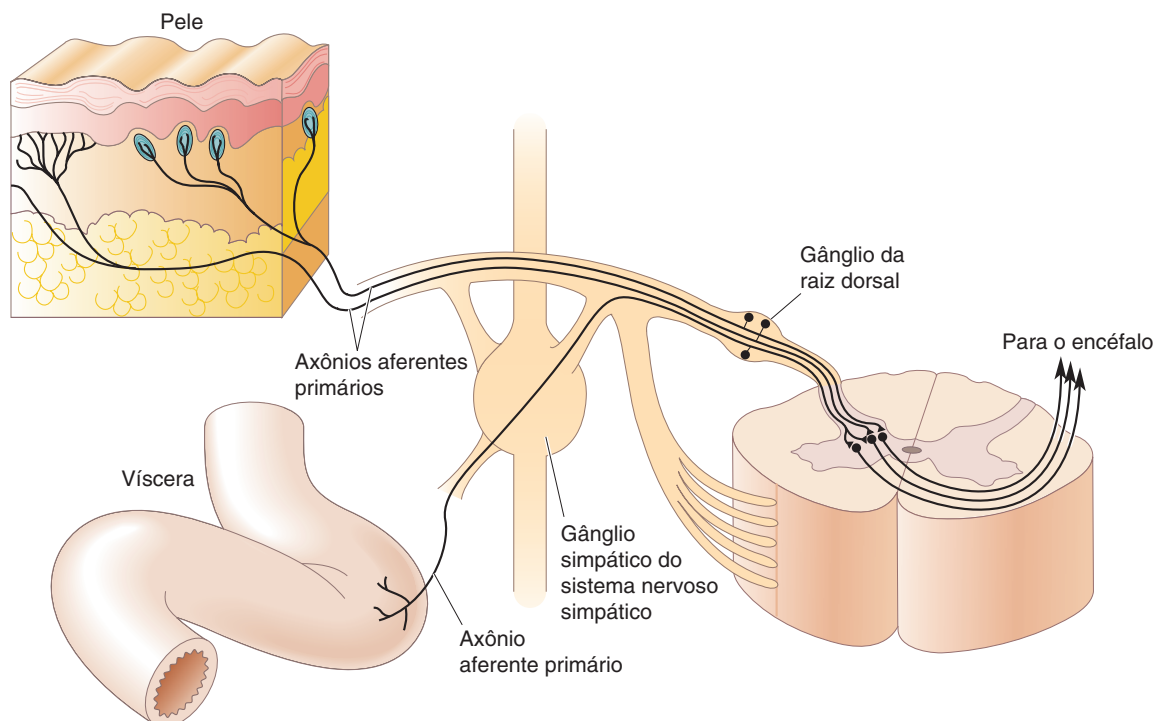
É interessante observar que os axônios de nociceptores viscerais entram na medula espinhal pelo mesmo trajeto que os de nociceptores cutâneos. Na medula espinhal, ocorre uma mistura substancial de informação dessas duas fontes de aferências (Figura 12.29). Essa linha cruzada origina o fenômeno da **dor referida**, pelo qual a ativação do nociceptor visceral é percebida como uma sensação cutânea. Um exemplo clássico de dor referida é a angina, que ocorre quando o coração não recebe oxigênio em quantidade suficiente. Os pacientes localizam frequentemente a dor da angina na parte superior do tórax e no braço esquerdo. Outro exemplo comum é a dor associada à apendicite, que é referida, em seu estágio inicial, na parede abdominal ao redor do umbigo.



▲ **FIGURA 12.28**
Localização imuno-histoquímica da substância P na medula espinhal.
As setas indicam as regiões de maior concentração de substância P na substância gelatinosa. (Fonte: Mantyh et al., 1997.)

Vias Ascendentes da Dor

Ressaltaremos, brevemente, algumas diferenças que encontramos entre as vias do tato e as da dor. Primeiro, essas vias diferem em relação às suas terminações nervosas na pele. A via do tato caracteriza-se por possuir terminações com estruturas especializadas na pele; a via da dor possui apenas terminações nervosas livres. Segundo, elas diferem em relação ao diâmetro de seus axônios. A via do tato é rápida, utilizando-se de fibras mielinizadas A β ; a via da dor é lenta e utiliza fibras de pequeno calibre, fibras pouco mielinizadas A δ e fibras C não mielinizadas. Terceiro, as vias diferem com relação às suas conexões na medula espinhal. As ramificações dos axônios A β terminam em níveis mais internos do corno dorsal; as

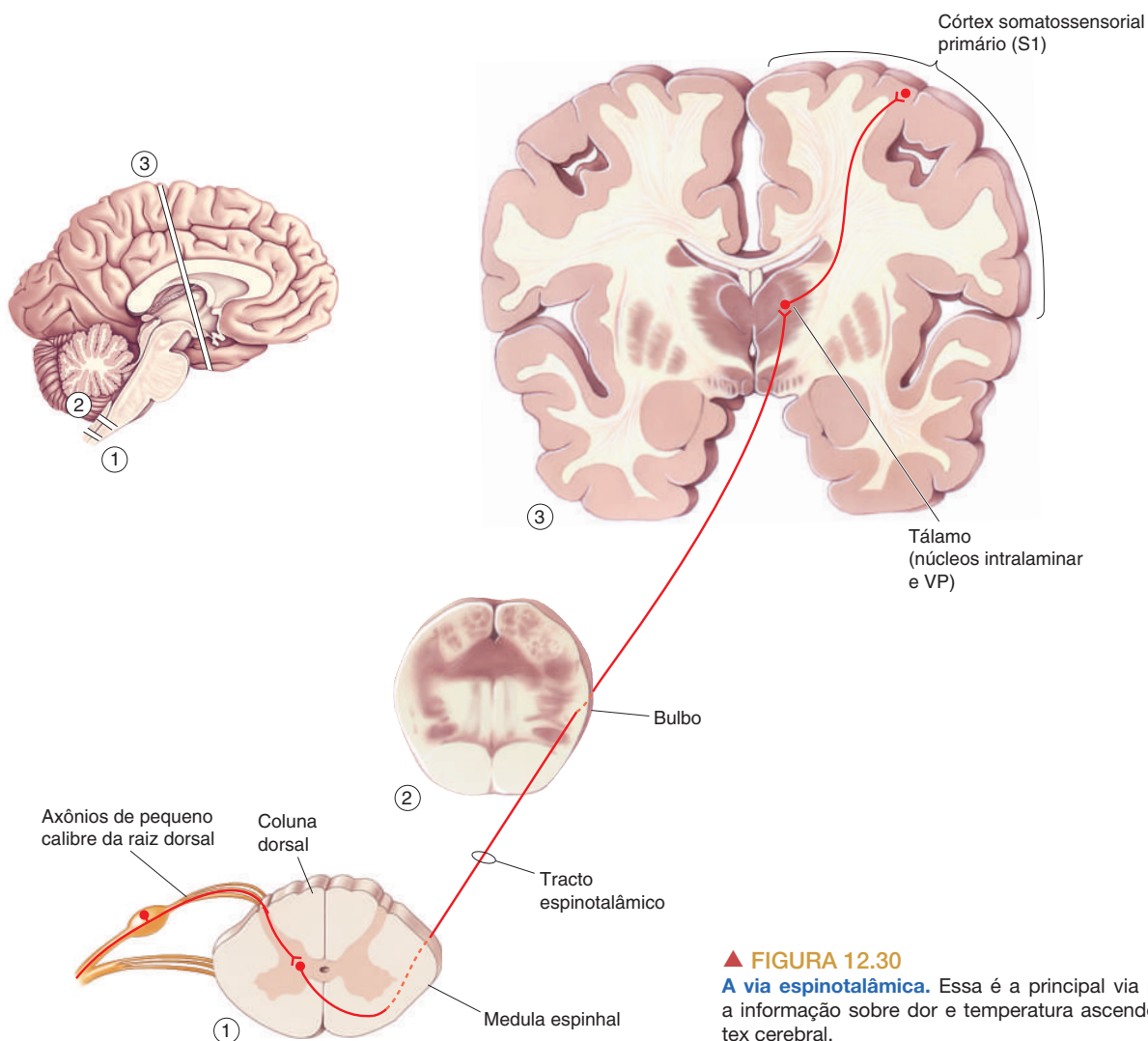


▲ **FIGURA 12.29**
A convergência das aferências de nociceptores viscerais e cutâneos.

ramificações das fibras Aδ e C percorrem pelo tracto de Lissauer e terminam na substância gelatinosa. Veremos, ainda, que as duas vias também diferem substancialmente quanto ao trajeto utilizado para transmissão da informação ao encéfalo.

A Via da Dor Espinotalâmica. A informação sobre a dor corporal (como também a temperatura) é conduzida da medula espinhal ao encéfalo pela **via espinotalâmica**. Diferentemente da via coluna dorsal-lemnisco medial, os axônios dos neurônios secundários *decussam no mesmo nível* da medula espinhal em que ocorreu a sinapse e ascendem pelo *tracto espinotalâmico* ao longo da superfície ventral da medula espinhal (comparar Figuras 12.14 e 12.27). De acordo com os nomes, as fibras espinotalâmicas projetam-se da medula espinhal, passando pelo bulbo, pela ponte e pelo mesencéfalo, sem fazer sinapse, até alcançar o tálamo (Figure 12.30). À medida que os axônios espinotalâmicos percorrem o tronco encefálico, eles posicionam-se ao longo do lemnisco medial, mas permanecem como um grupo axonal distinto da via mecanossensorial.

A Figura 12.31 resume as diferentes vias ascendentes para a informação do tato e da dor. Observe que a informação sobre o tato ascende *ipsolateralmente*, ao passo que as informações nociceptivas (e térmicas) ascendem *contralateralmente*. Essa organização pode levar a um curioso, ainda que previsível, tipo de



▲ FIGURA 12.30

A via espinotalâmica. Essa é a principal via pela qual a informação sobre dor e temperatura ascende ao córtex cerebral.

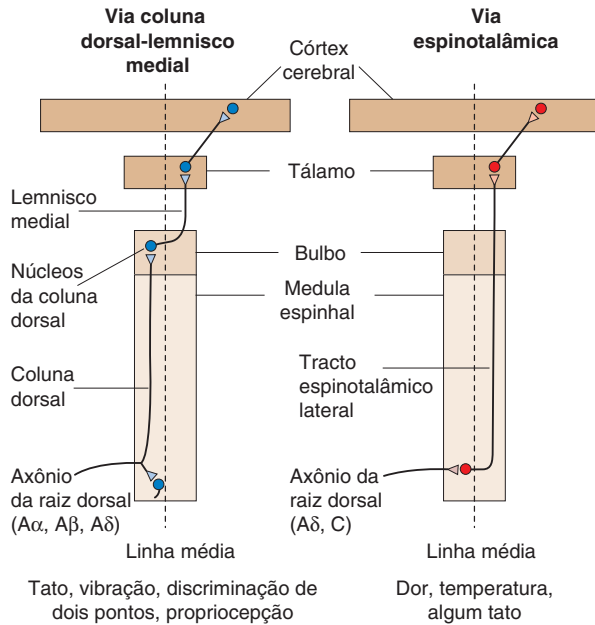


FIGURA 12.31

Um resumo das duas principais vias ascendentes da sensação somática.

déficit em situações de danos ao sistema nervoso. Por exemplo, se um lado da medula espinhal sofrer lesão, certos déficits de mecanossensibilidade ocorrem no mesmo lado da lesão espinhal: insensibilidade ao tato leve, às vibrações de um diapásio sobre a pele e à posição de um membro. Por outro lado, déficits de sensibilidade à dor e à temperatura ocorrerão no lado do corpo oposto ao da lesão medular. Outros sinais, como a deficiência motora e o mapeamento exato dos déficits sensoriais, fornecem informações adicionais acerca do local da lesão medular. Por exemplo, os movimentos ficarão dificultados no lado ipsolateral. O conjunto de sintomas sensoriais e motores que se segue a uma lesão unilateral na medula espinhal é chamado de *síndrome Brown-Séquard*.

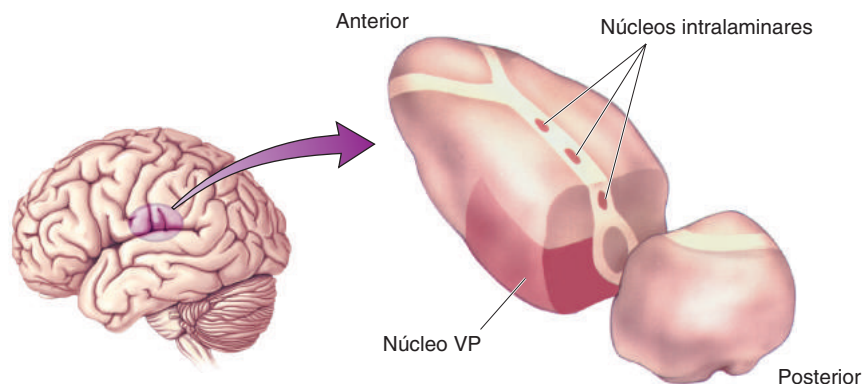
A Via da Dor Trigeminal. A informação da dor (e da temperatura) da face e do terço anterior da cabeça segue por uma via ao tálamo, análoga à via espinhal. As fibras de pequeno diâmetro do nervo trigêmeo fazem a primeira sinapse com os neurônios sensoriais secundários no *núcleo espinhal do trigêmeo* no tronco encefálico. Os axônios desses neurônios decussam e ascendem ao tálamo pelo *lemnisco trigeminal*.

Além das vias espinotalâmica e trigeminotalâmica, outras vias relacionadas à dor (e à temperatura) enviam axônios para uma variedade de estruturas, em todos os níveis do tronco encefálico, antes de alcançarem o tálamo. Algumas dessas vias são especialmente importantes para fornecer sensações de dor lenta, de queimação e agonizante, ao passo que outras desencadeiam um estado geral de comportamento de alerta.

O Tálamo e o Córtex. O tracto espinotalâmico e os axônios do lemnisco trigeminal fazem sinapse em uma região mais extensa do tálamo do que os axônios do lemnisco medial. Alguns dos axônios terminam no núcleo VP (ventral posterior), tal qual fazem os axônios do lemnisco medial, porém as vias do tato e da dor *ainda* permanecem segregadas, ocupando regiões separadas do núcleo. Outros axônios espinotalâmicos terminam nos pequenos *núcleos intralaminares* do tálamo (Figura 12.32). A partir do tálamo, as informações sobre dor e temperatura projetam-se para várias áreas do córtex cerebral. Assim como fazem no tálamo, essas vias cobrem um território muito mais extenso do que as conexões corticais da via coluna dorsal-lemnisco medial.

► FIGURA 12.32

Os núcleos somatossensoriais do tálamo. Além do núcleo ventral posterior (VP), os núcleos intralaminares fazem a retransmissão da informação nociceptiva a uma grande extensão do córtex cerebral.



A Regulação da Dor

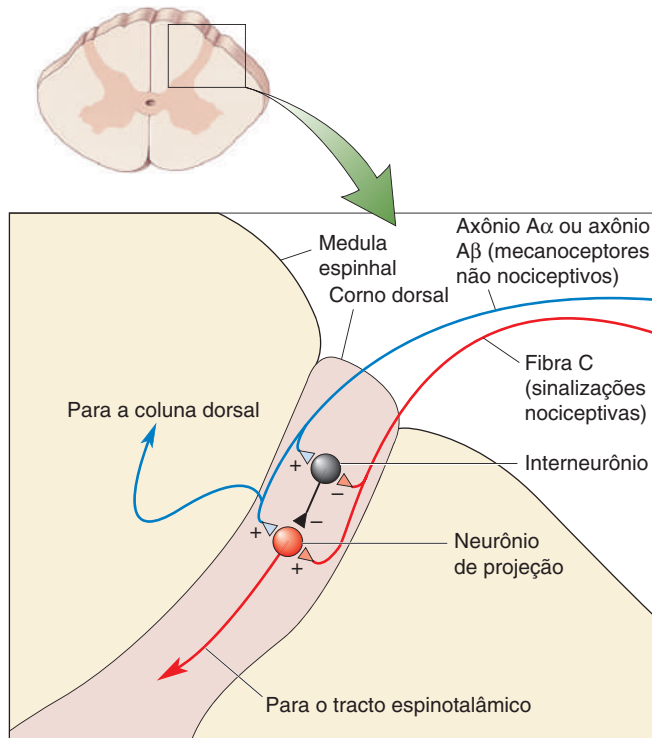
A percepção da dor é muito variável. Dependendo da atividade concomitante de aferências sensoriais não dolorosas e do contexto comportamental, o mesmo nível de atividade do nociceptor pode produzir mais ou menos dor. É muito importante compreender essa modulação da dor, pois ela pode oferecer novas estratégias para o tratamento da dor crônica, uma condição que aflige até 20% da população adulta.

Regulação Aferente. Vimos que um toque leve pode causar dor pelo mecanismo da hiperalgesia. Contudo, a dor provocada pela atividade dos nociceptores também pode ser *reduzida* pela atividade simultânea de mecanorreceptores de limiar baixo (fibras A β). Presumivelmente, esse é o motivo pelo qual você se sente melhor quando massageia a pele da sua canela logo após contundi-la. Esse mecanismo também pode explicar o efeito de um tratamento elétrico para alguns tipos de dor crônica intratáveis. Fios condutores são fixos à superfície da pele, e, quando o paciente simplesmente liga um estimulador elétrico destinado a ativar axônios sensoriais de grande diâmetro, a dor é suprimida.

Nos anos 1960, Ronald Melzack e Patrick Wall, do MIT (Instituto de Tecnologia de Massachusetts), propuseram uma hipótese para explicar esses fenômenos. A *teoria do portão da dor* sugere que certos neurônios do corno dorsal, os quais projetam seus axônios pelo tracto espinotalâmico, são excitados tanto por axônios sensoriais de grande diâmetro como por axônios não mielinizados. O neurônio de projeção também é inibido por um interneurônio, e o interneurônio é simultaneamente *excitado* pelo axônio sensorial calibroso e *inibido* pelo axônio nociceptivo (Figura 12.33). Por meio desse circuito, a atividade apenas do axônio nociceptivo resultaria em excitação máxima do neurônio de projeção, permitindo que os sinais nociceptivos cheguem ao encéfalo. Contudo, se os axônios de mecanorreceptores dispararem conjuntamente, eles ativarão o interneurônio que suprimirá a sinalização nociceptiva.

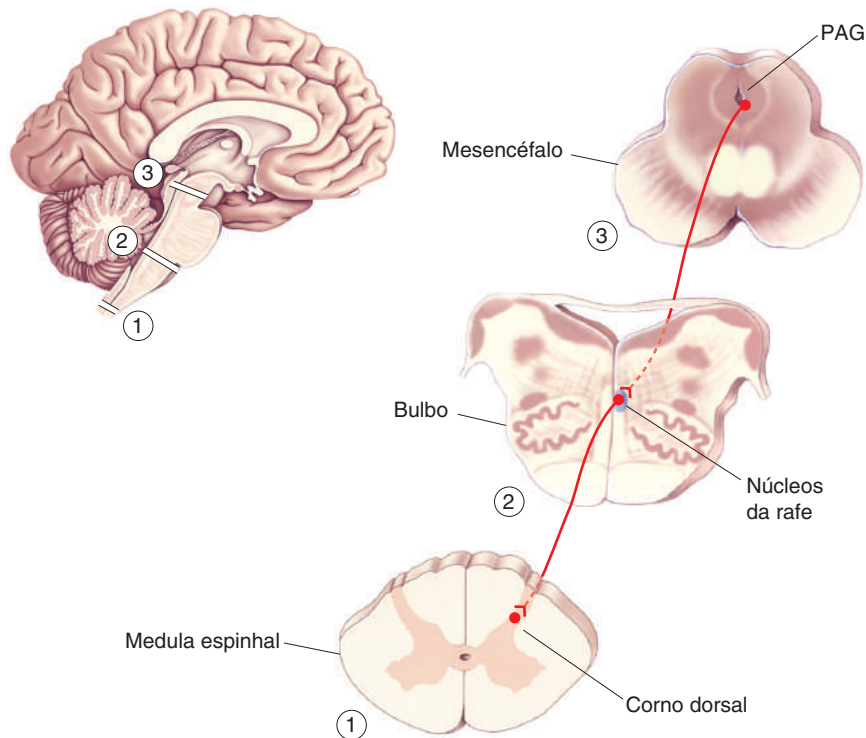
Regulação Descendente. Há inúmeras histórias sobre soldados, atletas e vítimas de tortura que sofreram ferimentos terríveis, mas aparentemente não sentiram dor. Emoções fortes, estresse ou determinação estoica podem suprimir de maneira poderosa as sensações dolorosas. Várias regiões encefálicas estão envolvidas na supressão da dor (Figura 12.34). Uma delas é uma região de neurônios do mesencéfalo, chamada de **substância cinzenta periaquedutal (PAG)**, do inglês, *periaqueductal gray matter*). A estimulação elétrica da PAG pode causar analgesia profunda, que tem sido, algumas vezes, explorada clinicamente.

A PAG recebe, normalmente, aferências de várias estruturas do encéfalo, muitas das quais são responsáveis pela transmissão de informações relacionadas ao estado emocional. Os neurônios da PAG enviam axônios descendentes



▲ FIGURA 12.33

A teoria do portão da dor de Melzack e Wall. A retransmissão sináptica das sinalizações nociceptivas pelos neurônios de projeção é controlada pela atividade de um interneurônio inibitório. A atividade do mecanorreceptor não nociceptivo pode suprimir, ou fechar, o “portão” para sinalizações nociceptivas antes que estas se projetem pelo tracto espinotalâmico. Os sinais + indicam sinapses excitatórias, e os sinais – indicam sinapses inibitórias.



◀ FIGURA 12.34

Vias descendentes de controle da dor. Várias estruturas encefálicas, muitas das quais são afetadas pelo estado comportamental, podem influenciar a atividade da substância cinzenta periaquedutal (PAG) do mesencéfalo. A PAG pode influenciar os núcleos da rafe bulbares que, por sua vez, modulam o fluxo de informação nociceptiva nos cornos dorsais da medula espinhal.

para várias regiões situadas na linha média do bulbo, principalmente para os *núcleos da rafe* (cujos neurônios liberam o neurotransmissor serotonina). Esses neurônios bulbares projetam os axônios, por sua vez, para os cornos dorsais da medula espinhal, onde podem deprimir de maneira eficiente a atividade dos neurônios nociceptivos.

Os Opioides Endógenos. O ópio era conhecido provavelmente pelos antigos sumérios por volta de 4.000 a.C. Seu pictograma para a palavra papoula traduz-se, a grosso modo, por “planta da alegria”. No século XVII, o valor terapêutico do ópio era incontestável. O ópio, os seus ingredientes narcóticos ativos e seus análogos – incluindo a morfina, a codeína e a heroína – são hoje amplamente usados e abusados, na maioria das culturas. Essas drogas, e outras com ações similares, chamadas de **opioides**, produzem analgesia profunda quando administrados de forma sistêmica (ver Capítulo 6). Os opioides também podem produzir alterações de humor, sonolência, confusão mental, náusea, vômito e constipação. A década de 1970 trouxe as impressionantes descobertas de que os opioides atuam se ligando de forma firme e especificamente a vários tipos de **receptores opioides** no sistema nervoso, e que o próprio sistema nervoso produz substâncias endógenas semelhantes à morfina, chamadas coletivamente de **endorfinas** (ver Quadro 6.1). As endorfinas são proteínas relativamente pequenas, ou peptídeos.

As endorfinas e seus receptores estão amplamente distribuídos no SNC, e estão particularmente concentradas em áreas que processam ou modulam a informação nociceptiva. Pequenas quantidades de morfina ou endorfinas injetadas na PAG, nos núcleos da rafe ou no corno dorsal podem produzir analgesia. Pelo fato de esse efeito ser impedido pela administração de um bloqueador específico de receptores opioides, a *naloxona*, as drogas injetadas devem ter agido, ligando-se a receptores opioides nessas áreas. A naloxona também pode bloquear os efeitos analgésicos induzidos pela estimulação elétrica dessas áreas. No âmbito celular, as endorfinas exercem múltiplos efeitos, os quais incluem supressão da liberação de glutamato das terminações pré-sinápticas e inibição dos neurônios pela hiperpolarização das membranas pós-sinápticas. Em geral, os extensos sistemas de neurônios que contêm endorfinas na medula espinhal e no tronco encefálico reduzem a passagem de sinais nociceptivos no corno dorsal e nos níveis superiores encefálicos, onde é gerada a percepção da dor (Quadro 12.6).



QUADRO 12.6 DE ESPECIAL INTERESSE

Dor e Efeito Placebo

Para testar a eficácia de um novo medicamento, testes clínicos são frequentemente conduzidos, de modo que um grupo de participantes recebe o medicamento, ao passo que o outro grupo recebe uma substância inerte. Ambos os grupos de pessoas acreditam estarem recebendo o medicamento. Surpreendentemente, os pacientes que receberam a substância inerte muitas vezes atribuem a ela os efeitos esperados do medicamento em teste. O termo *placebo* é usado para descrever essas substâncias (1ª pessoa do futuro indicativo do verbo em latim *placere*, que significa “agradar”, “agradarei”), e o fenômeno é chamado de *efeito placebo*.

Os placebos podem ser analgésicos muito eficazes. Muitos pacientes sofrendo de dor pós-operatória

relataram obter alívio de uma injeção de solução fisiológica estéril. Isso significa que esses pacientes estariam apenas imaginando suas dores? De forma alguma. O antagonista do receptor opioide, naloxona, pode bloquear o efeito analgésico do placebo, exatamente como antagoniza os efeitos da morfina, um analgésico real. Aparentemente, a crença de que o tratamento funcionará pode ser o suficiente para causar ativação de sistemas endógenos encefálicos de alívio à dor. O efeito placebo é uma explicação provável para o sucesso de outros tratamentos para a dor, como acupuntura, hipnose e, para as crianças, um beijo carinhoso da mãe.

TEMPERATURA

Assim como para o tato e a dor, as sensações térmicas não dolorosas se originam de receptores cutâneos (entre outros locais) e dependem do processamento no neocórtex para a percepção consciente. Descreveremos brevemente como está organizado este sistema.

Termorreceptores

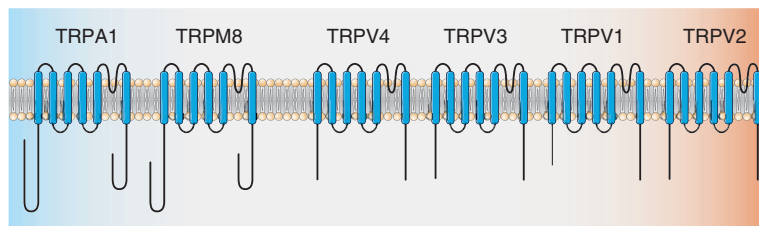
Como a eficiência das reações químicas depende da temperatura, o funcionamento de todas as células é sensível à temperatura. Entretanto, os **termorreceptores** são neurônios especialmente sensíveis à temperatura devido a mecanismos específicos de sua membrana. Por exemplo, podemos perceber mudanças tão mínimas quanto $0,01^{\circ}\text{C}$ na temperatura média da pele. Os grupos de neurônios sensíveis à temperatura no hipotálamo e na medula espinhal são importantes para as respostas fisiológicas que mantêm a temperatura corporal estável, mas são os termorreceptores cutâneos que aparentemente contribuem para a nossa percepção da temperatura.

A sensibilidade à temperatura não está distribuída uniformemente por toda a pele. Com um pequeno bastão aquecido ou resfriado, você pode mapear a sensibilidade da pele às mudanças de temperatura. Pequenas áreas da superfície, de cerca de 1 mm de diâmetro, podem ser sensíveis ao calor *ou* ao frio, mas não a ambos. O fato de que a localização para a sensibilidade ao calor ou ao frio seja diferente demonstra que receptores distintos fazem a transdução dessas sensações. Além disso, pequenas áreas da pele situadas entre os pontos sensíveis ao calor ou ao frio são relativamente insensíveis à temperatura.

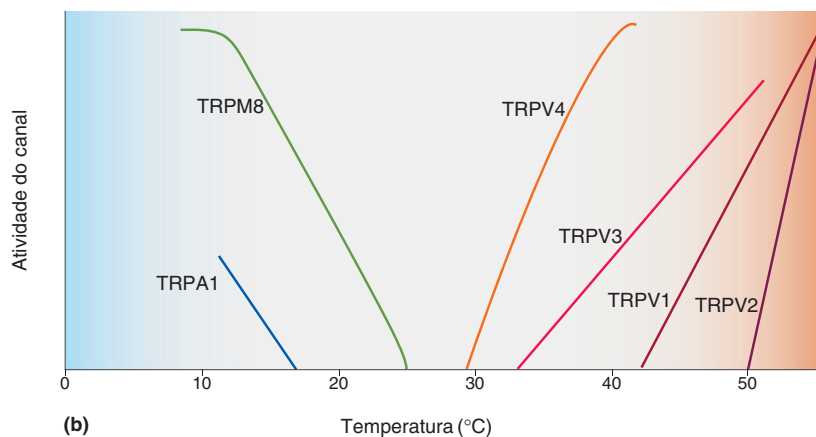
A sensibilidade de um neurônio sensorial a uma mudança de temperatura depende dos tipos de canais iônicos que o neurônio expressa. A descoberta dos canais iônicos que respondem a um aumento na temperatura acima de 43°C (ver Quadro 12.5), levou os pesquisadores a investigarem se outros canais similares poderiam estar sintonizados para sentir outras faixas de temperatura. Assim como o ingrediente ativo das pimentas ardentes foi utilizado para identificar a proteína receptora para o “calor”, denominada *TRPV1*, o ingrediente ativo da menta foi utilizado para identificar o receptor para “frio”. Foi observado que o mentol, que produz uma sensação refrescante, estimula um receptor, chamado de *TRPM8*, o qual também é ativado por diminuições não dolorosas na temperatura abaixo de 25°C .

Sabemos, atualmente, que existem seis canais TRP distintos nos termorreceptores, os quais conferem sensibilidades diferentes de temperatura (Figura 12.35). Como regra, cada neurônio termorreceptor parece expressar somente um único tipo de canal, o que explicaria, portanto, como diferentes regiões da pele podem mostrar sensibilidades distintas à temperatura. As exceções à regra parecem ser alguns receptores para frio que também expressam *TRPV1* e, dessa forma, também são sensíveis a aumentos de temperatura acima de 43°C . Se um calor desse nível for aplicado a amplas áreas da pele, ele normalmente será doloroso, mas se o calor for restrito a pequenas regiões da pele inervadas por um receptor ao frio, ele produzirá uma sensação paradoxal de frio. Esse fenômeno enfatiza uma questão importante: o SNC não sabe *qual* tipo de estímulo (no caso, o calor) resultou na ativação do receptor, mas segue interpretando toda a atividade do receptor para o frio como uma resposta ao frio.

Assim como nos mecanorreceptores, as respostas dos termorreceptores adaptam-se durante estímulos contínuos de longa duração. A Figura 12.36 mostra que uma queda repentina na temperatura da pele faz o receptor para o frio disparar de modo intenso, enquanto silencia o termorreceptor para o calor. Contudo, após poucos segundos a 32°C , o receptor para o frio diminui a



(a)

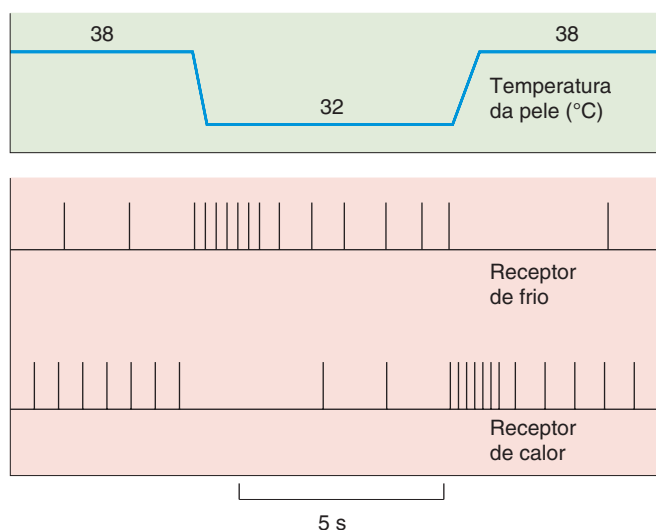


(b)

► **FIGURA 12.35**

Os canais TRP dos termorreceptores sintonizados para detectar diferentes temperaturas. (a) A distribuição das moléculas de proteína canal TRP termossensível na membrana neuronal. TRPM8 e TRPV1 respondem ao mentol e à capsaicina, respectivamente. (b) Este gráfico representa o nível de ativação dos vários canais TRP devido à temperatura. (Fonte: adaptada de Patapoutian, et al., 2003, Fig. 3.)

frequência de seus disparos (mas ainda dispara mais rápido do que a 38°C), ao passo que o receptor para o calor passa a emitir impulsos com baixa frequência. Observe que um retorno à temperatura quente inicial da pele causa respostas opostas – o silêncio transitório do receptor para o frio e um pico de atividade do receptor para o calor – seguido de um retorno a frequências menores, com a adaptação ao estímulo contínuo. Portanto, as diferenças entre a frequência de respostas dos receptores ao calor e ao frio são maiores durante, e logo após, as



▲ **FIGURA 12.36**

Adaptações dos termorreceptores. As respostas dos receptores ao frio e ao calor são mostradas durante um período de redução da temperatura da pele. Ambos os receptores respondem melhor a mudanças repentinas de temperatura, mas se adaptam após alguns segundos de temperatura constante.

mudanças de temperatura. Nossas percepções de temperatura frequentemente refletem as respostas desses receptores cutâneos.

Tente realizar um experimento simples. Encha dois baldes com água, sendo um com água fria e o outro com água quente (mas não queimando). Submerja, então, sua mão direita por um minuto em cada um desses baldes. Observe as nítidas sensações de calor e de frio que ocorrem em cada troca, mas observe, também, como são transitórias essas sensações. Para a termorrecepção, assim como para a maioria dos demais sistemas sensoriais, é a *variação* repentina na qualidade de um estímulo que gera as respostas neurais e perceptivas mais intensas.

A Via da Temperatura

A esta altura, você pode ficar aliviado em saber que a organização da via da temperatura é praticamente idêntica à da via da dor, já descrita. Os receptores para o frio estão ligados às fibras A δ e C, ao passo que os receptores para o calor estão ligados apenas às fibras C. Como já aprendemos, os axônios de diâmetro menor fazem sinapse na substância gelatinosa do corno dorsal. Os axônios dos neurônios secundários decussam imediatamente após a sinapse e ascendem pelo tracto espinotalâmico contralateral (ver Figura 12.30). Dessa forma, se a medula espinhal for seccionada unilateralmente, haverá uma perda da sensibilidade à temperatura (bem como à dor) do lado oposto do corpo, especificamente daquelas regiões da pele inervadas pelos segmentos espinhais que estão abaixo do nível da secção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Isso encerra nossa discussão sobre os sistemas sensoriais. Apesar de cada um deles ter evoluído para ser a interface entre o sistema nervoso e as diferentes formas de energia ambiental, os sistemas são notoriamente similares em organização e funcionamento. Os diferentes tipos de informação somatossensorial são necessariamente mantidos segregados nos nervos espinhais, pois cada axônio está conectado a somente um tipo de terminação receptora sensorial. A segregação dos tipos sensoriais continua dentro da medula espinhal e é mantida ao longo de toda a via até o córtex cerebral. Dessa forma, o sistema somatossensorial repete um tema comum por todo o sistema nervoso: vários fluxos de informação relacionada, mas distinta, seguem em paralelo através de uma série de estruturas neurais. A mistura desses fluxos ao longo das vias ocorre apenas de maneira judiciosa, até alcançar os níveis superiores de processamento no córtex cerebral. Vimos outros exemplos de processamento em paralelo da informação sensorial nos sentidos químicos, na visão e na audição.

O conhecimento exato sobre como os fluxos paralelos de informação sensorial são combinados para formar a percepção, as imagens, as ideias e as memórias continua sendo como a busca do Santo Graal em neurociências. Assim, a percepção de qualquer objeto manipulado envolve a coordenação sem falhas de todas as facetas da informação somatossensorial. A ave na mão é arredondada, morna, macia e leve quanto ao peso; seus batimentos cardíacos palpitam em seus dedos; suas garras arranham, e suas asas com uma certa textura roçam em sua palma. De alguma forma, seu cérebro reconhece tratar-se de um pássaro, mesmo sem vê-lo ou ouvi-lo, e nunca o confundiria com um sapo. Nos capítulos seguintes, descreveremos como o encéfalo começa a utilizar a informação sensorial para planejar e coordenar o movimento.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

sensação somática (p. 416)

Tato

mecanorreceptor (p. 417)

corpúsculo de Pacini (p. 417)

segmento espinhal (p. 423)

dermatomo (p. 424)

via coluna dorsal-lemnisco medial (p. 426)

coluna dorsal (p. 426)

núcleos da coluna dorsal (p. 428)

lemnisco medial (p. 428)

núcleo ventral posterior (VP) (p. 428)

córtex somatossensorial primário (S1) (p. 428)

nervo trigêmeo (p. 428)

córtex parietal posterior (p. 430)

somatotopia (p. 432)

agnosia (p. 437)

síndrome de negligência (p. 437)

Dor

nociceptor (p. 437)

hiperalgesia (p. 439)

inflamação (p. 440)

analgesia (p. 440)

substância gelatinosa (p. 442)

dor referida (p. 443)

via espinotalâmica (p. 444)

substância cinzenta periaquedutal (PAG) (p. 446)

opioides (p. 448)

receptores opioides (p. 448)

endorfinas (p. 448)

Temperatura

termorreceptores (p. 449)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Imagine-se friccionando a ponta dos seus dedos ao longo de um vidro liso e depois em um tijolo. Quais tipos de receptores da pele o ajudam a distinguir as duas superfícies? Qual é a diferença entre as duas superfícies do ponto de vista do seu sistema somatossensorial?
2. Qual é o motivo da existência de envoltórios em algumas das terminações nervosas sensoriais na pele?
3. Se alguém lhe arremessar uma batata quente e você a apanhar, qual informação alcançará o seu sistema nervoso central primeiro: lhe a informação relativa ao fato de a batata estar quente ou de ela ser relativamente lisa? Por quê?
4. Em quais níveis do sistema nervoso todos os tipos de informação somatossensorial estão representados no lado contralateral: na medula espinhal, no bulbo, na ponte, no mesencéfalo, no tálamo ou no córtex cerebral?
5. Qual lobo do córtex cerebral contém as principais áreas somatossensoriais? Onde se situam essas áreas em relação às principais áreas visuais e auditivas?
6. Em qual parte do corpo a dor pode ser modulada e o que causa a sua modulação?
7. Para onde, no SNC, convergem as informações sobre o tato, a forma, a temperatura e a dor?
8. Imagine este experimento: encha dois baldes com água, um moderadamente frio e o outro quente. Encha um terceiro balde com água em uma temperatura intermediária, ambiente. Coloque a sua mão esquerda na água quente e a mão direita na água fria durante um minuto. Logo em seguida, mergulhe ambas as mãos na água de temperatura intermediária. Atente para a sensação térmica que você sentirá em cada mão. Elas sentem a mesma temperatura? Por quê?



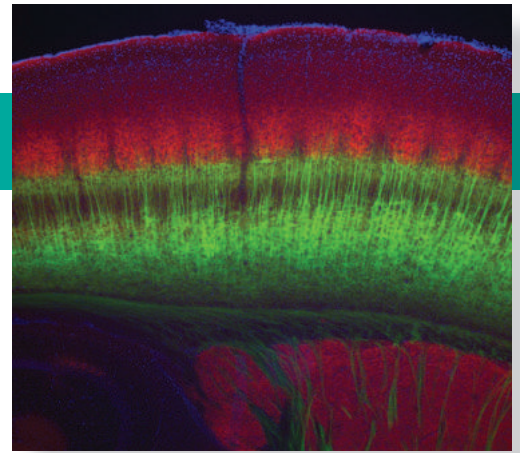
LEITURAS ADICIONAIS

- Abraira VE, Ginty DD. 2013. The sensory neurons of touch. *Neuron* 79:618-639.
- Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. 2014. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 82:522-536.
- Di Noto PM, Newman L, Wall S, Einstein G. 2013. The hermunculus: what is known about the representation of the female body in the brain? *Cerebral Cortex* 23:1005-1013.
- Eijkelkamp N, Quick K, Wood JN. 2013. Transient receptor potential channels and mechanosensation. *Annual Review of Neuroscience* 36:519-546.

- Fain GL. 2003. *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Hsiao S. 2008. Central mechanisms of tactile shape perception. *Current Opinion in Neurobiology* 18:418-424.
- McGlone F, Wessberg J, Olausson H. 2014. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 82:737-755.
- Vallbo Å. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In *The Cognitive Neurosciences*, ed. Gazzaniga M. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 237-251.

CAPÍTULO 13

Controle Espinhal do Movimento



INTRODUÇÃO

O SISTEMA MOTOR SOMÁTICO

O NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

A Organização Segmentar dos Neurônios Motores Inferiores

Neurônios Motores Alfa

O Controle Graduado da Contração Muscular pelos Neurônios Motores Alfa

Aferências para os Neurônios Motores Alfa

Tipos de Unidades Motoras

Pareamento Neuromuscular

QUADRO 13.1 DE ESPECIAL INTERESSE: ELA: Glutamato, Genes e Gehrig

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO

QUADRO 13.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Miastenia Grave

A Estrutura da Fibra Muscular

A Base Molecular da Contração Muscular

QUADRO 13.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Distrofia Muscular de Duchenne

CONTROLE ESPINHAL DE UNIDADES MOTORAS

Propriocepção dos Fusos Musculares

O Reflexo de Estiramento

QUADRO 13.4 A ROTA DA DESCOBERTA: A Regeneração do Nervo não Garante Recuperação Total, por Timothy C. Cope

Neurônios Motores Gama

Propriocepção dos Órgãos Tendinosos de Golgi

Propriocepção das Articulações

Interneurônios Espinhais

Entrada Inibitória

Entrada Excitatória

A Geração de Programas Motores Espinhais para a Locomoção

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Estamos agora preparados para direcionar nossa atenção para o sistema que, de fato, dá origem ao comportamento. O **sistema motor** consiste em todos os nossos músculos e os neurônios que os controlam. A importância do sistema motor foi resumida pelo pioneiro neurofisiologista inglês, Charles Sherrington, na conferência de Linacre de 1924: “Mover as coisas é tudo o que a humanidade pode fazer... Para isso, o único executor é o músculo, seja sussurrando uma sílaba ou derrubando uma floresta”. Basta um momento de reflexão para você se dar conta de que o sistema motor também é extraordinariamente complexo. O comportamento necessita da ação coordenada de várias combinações de quase 700 músculos em um ambiente em constante mudança e, frequentemente, imprevisível.

Você já ouviu a expressão “correndo por aí feito uma galinha degolada”? Ela vem da observação de que alguns padrões complexos de comportamento (correndo em volta de um curral, pelo menos por algum momento) podem ser gerados sem a participação do cérebro. Existe uma quantidade significativa de circuitos dentro da medula espinhal responsáveis pelo controle coordenado dos movimentos, principalmente os estereotipados (repetitivos), como os relacionados à locomoção. Essa afirmação foi estabelecida no início do século passado por Sherrington e seu contemporâneo, o inglês Graham Brown, que provaram ser possível obter movimentos rítmicos das patas traseiras de cães e de gatos muito tempo após uma lesão que separa a medula espinhal do resto do sistema nervoso central (SNC). A visão atual é de que a medula espinhal contém certos *programas motores* para a geração de movimentos coordenados e de que esses programas são acessados, executados e modificados por comandos descendentes do encéfalo. Assim, o controle motor pode ser dividido em duas partes: (1) o comando e o controle da medula espinhal sobre a contração muscular coordenada, e (2) o comando e o controle do encéfalo sobre os programas motores na medula espinhal.

Neste capítulo, exploraremos o sistema motor somático periférico: as articulações, os músculos esqueléticos, os neurônios e os interneurônios motores espinhais e como eles se comunicam uns com os outros. No Capítulo 14, veremos como o encéfalo influencia a atividade da medula espinhal.

O SISTEMA MOTOR SOMÁTICO

De acordo com sua aparência ao microscópio, os músculos do corpo podem ser divididos em duas grandes categorias: estriado e liso. No entanto, eles também são diferentes em outros aspectos. O **músculo liso** reveste o tracto digestório, as artérias e as estruturas relacionadas e é innervado pelas fibras nervosas do sistema nervoso visceral (ver Capítulo 15). O músculo liso participa do peristaltismo (movimento de material através dos intestinos) e do controle da pressão e do fluxo sanguíneos. O **músculo estriado** é subdividido em duas categorias: cardíaco e esquelético. O **músculo cardíaco** é o músculo do coração que se contrai ritmicamente, mesmo na ausência de qualquer inervação. A inervação do coração, proveniente do sistema nervoso visceral (SNV), tem como função aumentar ou diminuir a frequência cardíaca. (Lembre-se do experimento de Otto Löewi no Capítulo 5)

O **músculo esquelético** constitui a maior parte da massa muscular do corpo e sua função é mover os ossos em torno das articulações, mover os olhos na cabeça, inalar e exalar, controlar a expressão facial e produzir a fala. Cada músculo esquelético é coberto por uma camada de tecido conectivo que forma os tendões na extremidade de cada músculo. Dentro de cada músculo há centenas

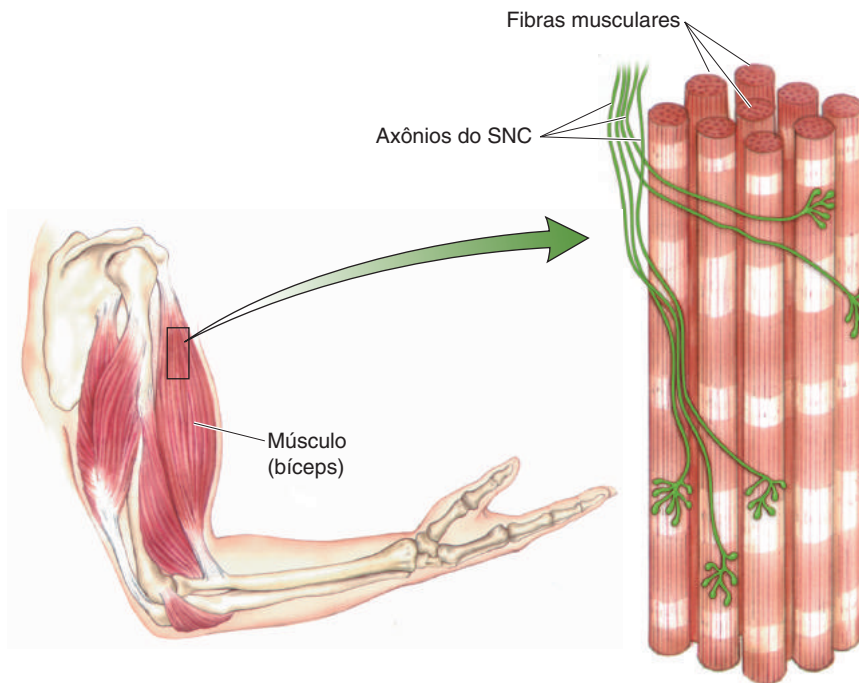


FIGURA 13.1

A estrutura do músculo esquelético. Cada fibra muscular é inervada por um único axônio.

de **fibras musculares**, as células do músculo esquelético, e cada fibra é inervada por uma única ramificação axônica do sistema nervoso central (SNC) (Figura 13.1). Visto que o músculo esquelético é derivado embriologicamente de 33 pares de somitos (ver Capítulo 7), esses músculos e as partes do sistema nervoso que os controlam são chamados coletivamente de **sistema motor somático**. Focalizaremos aqui nossa atenção nesse sistema, pois ele está submetido ao controle voluntário e é responsável por gerar o comportamento. (O sistema motor visceral do SNV será discutido no Capítulo 15.)

Considere a articulação do cotovelo (Figura 13.2). Ela é formada onde o úmero, o osso do braço, é conectado por ligamentos fibrosos ao rádio e à ulna, os ossos do antebraço. A articulação do cotovelo funciona como o eixo de um

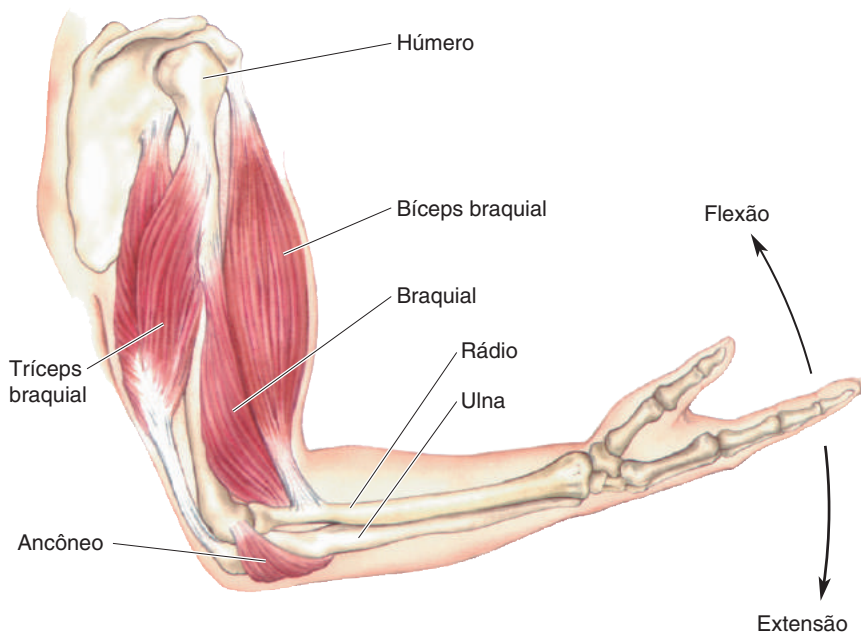


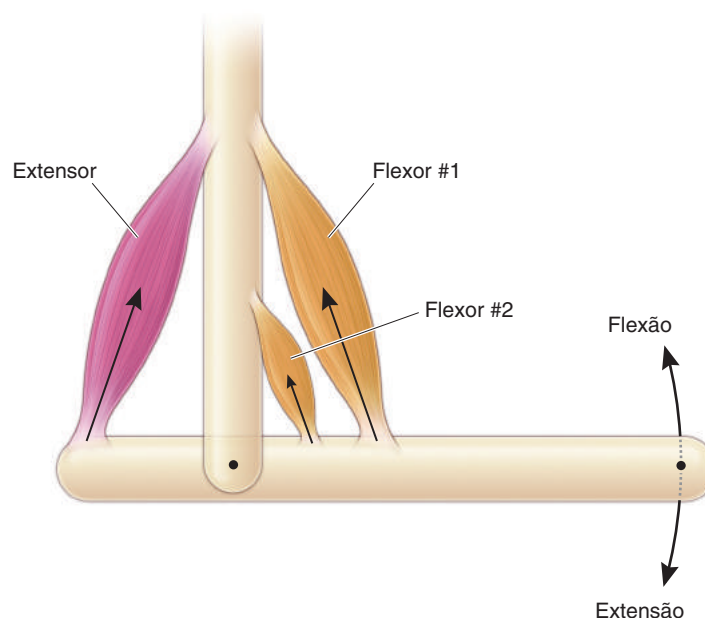
FIGURA 13.2

Principais músculos da articulação do cotovelo. O bíceps e o tríceps braquiais são músculos antagonistas. A contração do bíceps provoca a flexão do cotovelo, e a contração do tríceps, extensão.

► FIGURA 13.3

Como a contração muscular flexiona ou estende uma articulação.

As contrações dos flexores puxam o lado direito do osso para cima (flexão). A contração do extensor puxa a extremidade esquerda do osso para cima, fazendo a extremidade direita se direcionar para baixo (extensão). O flexor #1 e o flexor #2 são sinérgicos. Os flexores #1 e #2 são músculos antagonistas do extensor.



canivete. O movimento na direção que fecha o canivete é chamado de **flexão**, e o movimento na direção que abre o canivete, de **extensão**. Observe que os músculos apenas puxam o osso da articulação; eles não podem empurrar. O principal músculo que promove a flexão é o braquial, cujos tendões se inserem em uma ponta, no úmero, e, na outra, na ulna. Dois outros músculos, o bíceps braquial e o coracobraquial (que se situa abaixo do bíceps), provocam a flexão dessa articulação. Juntos, esses músculos são chamados de músculos **flexores** da articulação do cotovelo e, visto que os três funcionam em conjunto, eles são ditos músculos **sinérgicos** um do outro. Os dois músculos sinérgicos que causam a extensão da articulação do cotovelo são o tríceps braquial e o ancônio; esses dois músculos são chamados de músculos **extensores**. Por puxar a articulação em direções opostas, os flexores e os extensores são chamados de músculos **antagonistas** um do outro. As relações entre esses músculos e ossos e as forças e os movimentos que eles geram são mostradas esquematicamente na Figura 13.3. Mesmo a simples flexão da articulação do cotovelo exige a contração coordenada dos músculos flexores sinérgicos e o relaxamento dos músculos extensores antagonistas. Relaxar os antagonistas permite que os movimentos sejam mais rápidos e mais eficientes, uma vez que os músculos não estão trabalhando uns contra os outros.

Outra terminologia importante acerca da musculatura somática refere-se à localização das articulações nas quais ela atua. Os músculos responsáveis pelos movimentos do tronco são chamados de **músculos axiais**; aqueles que movem o ombro, o cotovelo, a pelve e o joelho são chamados de **músculos proximais** (ou **cinta**); e aqueles que movem as mãos, os pés e os dígitos (dedos das mãos e dos pés) são chamados de **músculos distais**. A musculatura axial é muito importante para a manutenção da postura, a musculatura proximal é essencial para a locomoção e a musculatura distal, principalmente das mãos, é especializada na manipulação de objetos.

O NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

A musculatura somática é inervada pelos neurônios motores somáticos do corno ventral da medula espinhal (Figura 13.4). Estas células também são chamadas

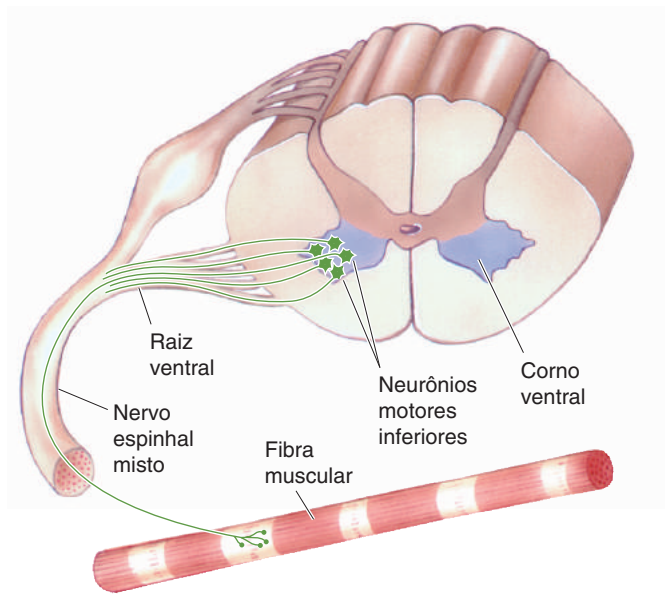


FIGURA 13.4

Inervação muscular pelos neurônios motores inferiores. O corno ventral da medula espinhal contém os neurônios motores que inervam as fibras musculares esqueléticas.

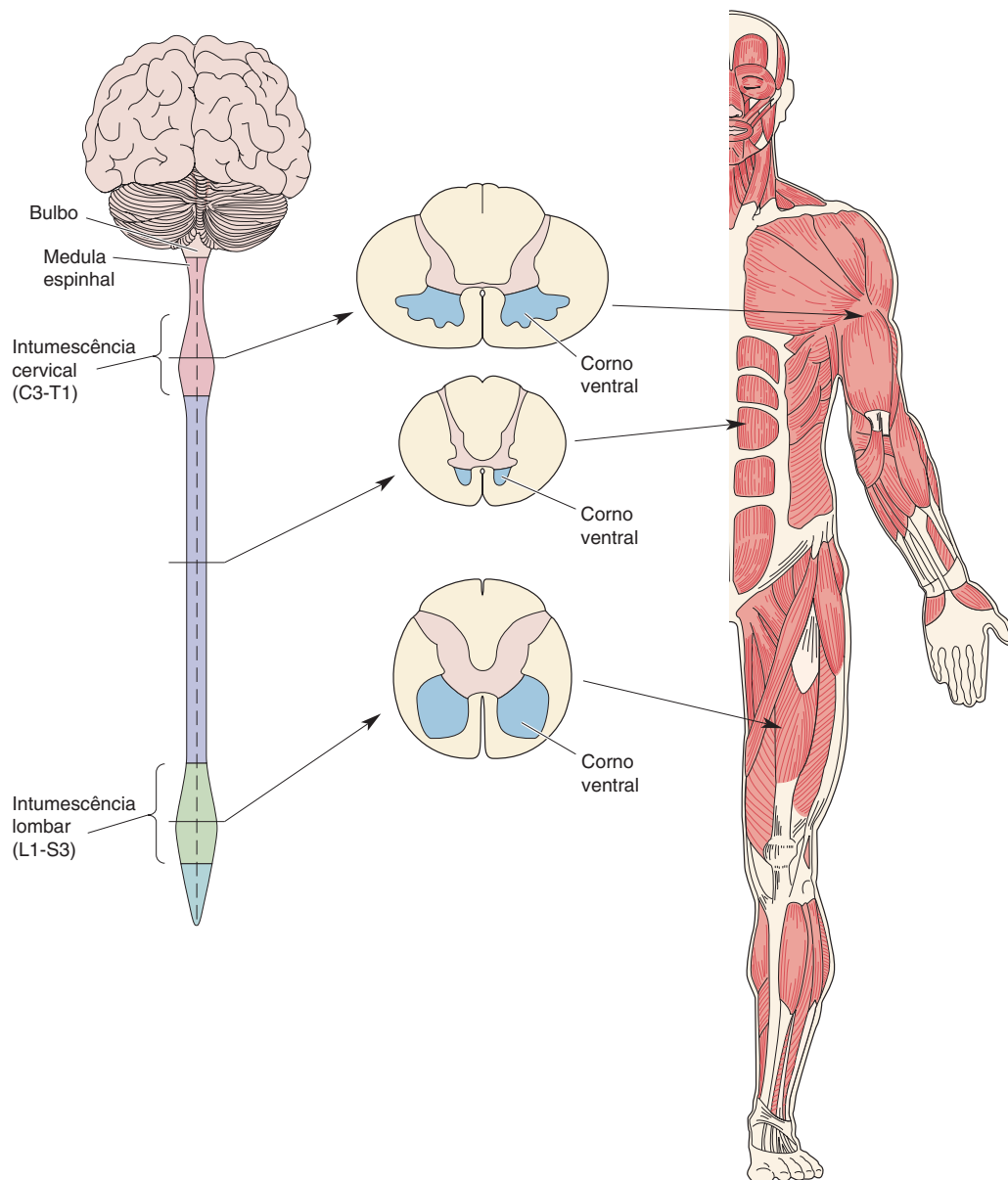
de *neurônios motores inferiores* para as distinguir das de ordem superior, os *neurônios motores superiores* do cérebro que fornecem as vias para a medula espinhal. É preciso lembrar que apenas os neurônios motores inferiores comandam diretamente a contração muscular. Sherrington chamou esses neurônios de *via final comum* para o controle do comportamento.

A Organização Segmentar dos Neurônios Motores Inferiores

Os axônios dos neurônios motores inferiores se agrupam para formar as raízes ventrais; cada raiz ventral se junta a uma raiz dorsal para, então, formar um nervo espinhal que deixa a medula espinhal através de espaços entre as vértebras. Conforme visto no Capítulo 12, o número de nervos espinais é o mesmo que o de espaços entre as vértebras, o que, na espécie humana, contabiliza 30 de cada lado. Eles são chamados de *nervos espinais mistos*, visto que contêm fibras sensoriais e motoras. Os neurônios motores que proveem fibras para um nervo espinhal pertencem a um segmento espinhal, cujo nome é o da vértebra de onde o nervo se origina. Os segmentos são os cervicais (C) 1 a 8, os torácicos (T) 1 a 12, os lombares (L) 1 a 5 e os sacrais (S) 1 a 5 (ver Figura 12.11).

Os músculos esqueléticos não estão distribuídos de forma homogênea pelo corpo, tampouco os neurônios motores inferiores estão distribuídos homogeneamente na medula espinhal. Por exemplo, a inervação dos mais de 50 músculos do braço tem origem exclusivamente nos segmentos espinais C3-T1. Assim, nessa região da medula espinhal, os cornos dorsais e ventrais aparecem aumentados para acomodar o grande número de interneurônios espinais e de neurônios motores que controlam a musculatura do braço (Figura 13.5). Da mesma forma, os segmentos da coluna L1-S3 têm os cornos dorsais e ventrais aumentados, pois este é o lugar onde os neurônios que controlam a musculatura da perna residem. Assim, podemos ver que os neurônios motores que inervam as musculaturas distal e proximal são encontrados principalmente nos segmentos cervicais e lombossacrais da medula espinhal, ao passo que aqueles que inervam a musculatura axial são encontrados em todos os níveis.

Os neurônios motores inferiores também estão distribuídos no corno ventral de cada segmento espinhal de um modo previsível, dependendo de sua função.



▲ FIGURA 13.5

A distribuição de neurônios motores na medula espinhal. A intumescência cervical da medula espinhal contém os neurônios motores que inervam os músculos do braço. A intumescência lombar contém os neurônios que inervam os músculos da perna.

As células que inervam os músculos axiais são mediais em relação àquelas que inervam os músculos distais, e as células que inervam os flexores são dorsais em relação àquelas que inervam os extensores (Figura 13.6).

Neurônios Motores Alfa

Existem duas categorias de neurônios motores inferiores da medula espinhal: neurônios motores alfa e neurônios motores gama (estes serão discutidos mais adiante neste capítulo). Os **neurônios motores alfa** são diretamente responsáveis pela geração de força pelo músculo. Um neurônio motor alfa e todas as fibras musculares que ele inerva coletivamente compõem o componente elementar do controle motor, o que Sherrington chamou de **unidade motora**. A contração muscular

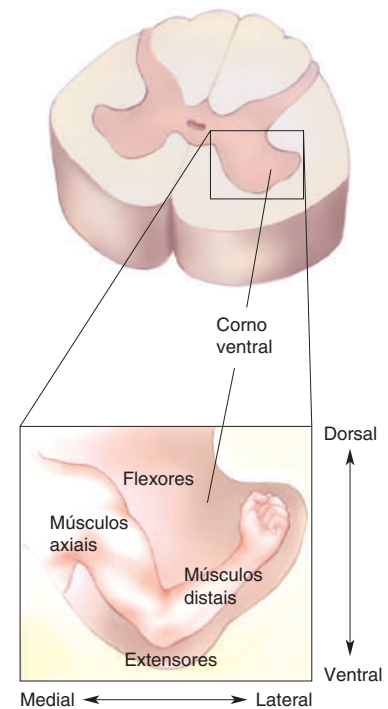
resulta das ações individuais e combinadas de unidades motoras. A coleção de neurônios motores alfa que inerva um determinado músculo (p. ex., o bíceps braquial) é chamada de **conjunto de neurônios motores** (Figura 13.7).

O Controle Graduado da Contração Muscular pelos Neurônios Motores Alfa. É importante que se exerça a exata quantidade de força durante a realização de um movimento. Se for a mais, você quebrará o ovo que acabou de pegar, além de desperdiçar energia metabólica. Se for a menos, você poderá perder a competição de natação. A maioria dos movimentos que realizamos, como caminhar, falar e escrever, exige apenas contrações musculares fracas. De vez em quando, precisamos correr, saltar ou levantar uma pilha de livros, então contrações mais fortes são necessárias. Reservamos uma força máxima de contração de nossos músculos para raros eventos, como uma corrida de curta distância de alta intensidade ou subir rapidamente em uma árvore por estar correndo de um urso esfomeado. O sistema nervoso usa vários mecanismos para controlar a força da contração muscular de uma forma gradual e precisa.

A primeira forma de controle da contração muscular pelo SNC é variando a taxa de disparo dos neurônios motores. O neurônio motor alfa comunica-se com a fibra muscular, liberando o neurotransmissor acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular, a sinapse especializada entre o nervo e o músculo esquelético (ver Capítulo 5). Devido à grande eficiência da transmissão neuromuscular, a ACh liberada em resposta a um potencial de ação pré-sináptico causa um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) na fibra muscular (também chamado de *potencial da placa motora*) que é intenso o suficiente para desencadear um potencial de ação pós-sináptico. Por meio de mecanismos que discutiremos logo adiante, um potencial de ação pós-sináptico provoca um abalo – uma rápida resposta de contração seguida de relaxamento da fibra muscular. Uma contração sustentada requer uma sequência contínua de potenciais de ação. Da mesma forma que outros tipos de transmissão sináptica, uma atividade pré-sináptica de alta frequência causa uma somação temporal das respostas pós-sinápticas. A somação dos abalos aumenta a tensão das fibras musculares e suaviza a contração (Figura 13.8). A frequência de disparos das unidades motoras é, assim, uma maneira importante pela qual o SNC gradua as contrações musculares.

A segunda maneira pela qual o SNC gradua a contração muscular é recrutando unidades motoras sinérgicas adicionais. A tensão extra provida pelo recrutamento de uma unidade motora ativa depende de quantas fibras musculares há nessa unidade. Nos músculos antigravitacionais da perna (músculos que se opõem à gravidade quando se fica de pé), cada unidade motora tende a ser relativamente grande, com uma média de inervação de mais de mil fibras musculares para um único neurônio motor alfa. Em contrapartida, os músculos menores que controlam os movimentos dos dedos das mãos e a rotação dos olhos são caracterizados por terem uma razão de inervação muito menor, como até três fibras musculares por neurônio motor alfa. Em geral, os músculos com uma maior quantidade de pequenas unidades motoras podem ser mais finamente controlados pelo SNC.

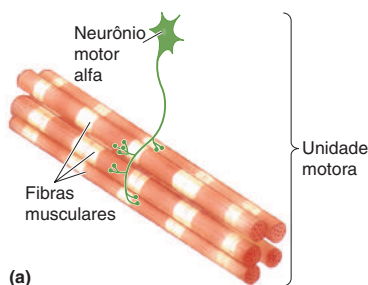
A maioria dos músculos contém unidades motoras de vários tamanhos, as quais são recrutadas em ordem, da menor à maior. Esse recrutamento ordenado explica por que é possível ter um controle mais fino quando os músculos estão submetidos a uma carga leve do que quando estão sob uma carga mais pesada. Pequenas unidades motoras possuem neurônios motores alfa pequenos, e grandes unidades motoras possuem neurônios motores alfa grandes. Assim, uma razão do recrutamento ocorrer ordenadamente se dá pela geometria e pela fisiologia dos somas e dos dendritos dos pequenos neurônios, mais facilmente excitados por sinais descendentes do cérebro. Esse recrutamento



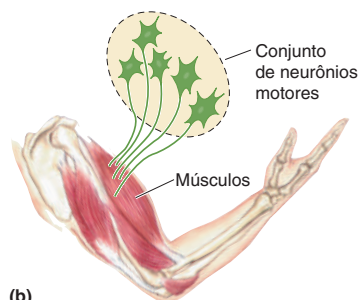
▲ FIGURA 13.6

A distribuição dos neurônios motores inferiores no corno ventral.

Os neurônios motores que controlam os flexores se situam dorsalmente àqueles que controlam os extensores. Os neurônios motores que controlam os músculos axiais se situam medialmente àqueles que controlam os músculos distais.



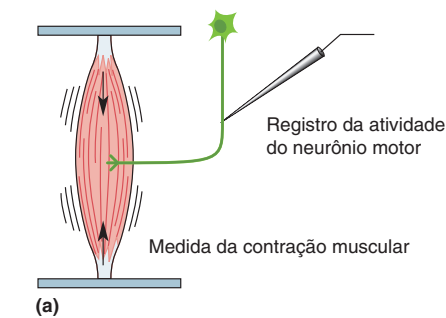
(a)



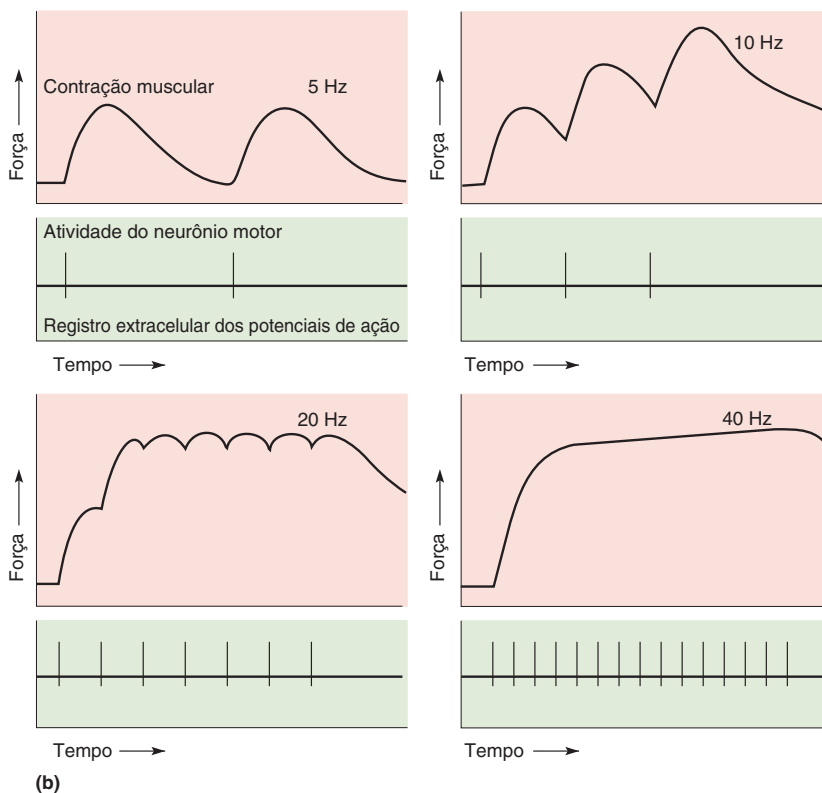
(b)

▲ FIGURA 13.7

Uma unidade motora e um conjunto de neurônios motores. (a) Uma unidade motora é formada por um neurônio motor alfa e todas as fibras musculares que ele inerva. (b) Um conjunto de neurônios motores é formado por todos os neurônios motores alfa que inervam um músculo.



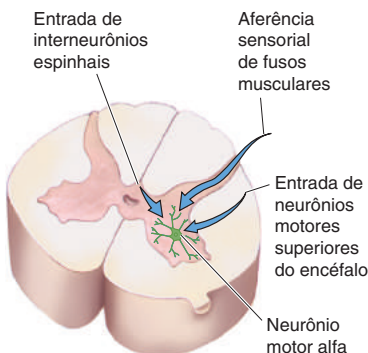
(a)



(b)

▲ FIGURA 13.8

Do abalo muscular à contração sustentada. (a) Um único potencial de ação em um neurônio motor alfa desencadeia um abalo na fibra muscular. (b) A somação de abalos causa uma contração sustentada à medida que aumentam o número e a frequência de potenciais de ação chegando aos terminais axonais.



▲ FIGURA 13.9

Um neurônio motor alfa e suas três aferências.

devido às variações do tamanho dos neurônios motores alfa é chamado de *princípio do tamanho*, proposto pela primeira vez, em 1950, pelo neurofisiologista da Universidade Harvard, Elwood Henneman.

Aferências para os Neurônios Motores Alfa. Os neurônios motores alfa ativam os músculos esqueléticos. Assim, para compreender o controle dos músculos, temos de compreender o que regula os neurônios motores. Os neurônios motores inferiores são controlados por sinapses no corno ventral. *Existem apenas três fontes principais de entradas para um neurônio motor alfa*, como mostrado na Figura 13.9. A primeira são células ganglionares da raiz dorsal com axônios provenientes de um dispositivo sensorial especializado no interior do músculo, conhecido como *fuso muscular*. Como veremos, essa entrada fornece um sinal de retroalimentação, informando o comprimento do músculo. A segunda fonte provém de neurônios motores superiores localizados no córtex

cerebral motor e no tronco encefálico. Essa entrada é importante para o início e para o controle do movimento voluntário e discutida mais detalhadamente no Capítulo 14. A terceira e maior delas deriva de interneurônios da medula espinhal. Essa entrada pode ser excitatória ou inibitória e faz parte da circuitaria que gera os programas motores espinhais.

Tipos de Unidades Motoras

Se você já comeu diferentes partes de um frango, sabe que nem todos os músculos são iguais. Há a carne escura das pernas e a branca do peito e das asas. A aparência e o gosto dos vários tipos de músculos diferem devido à bioquímica dos constituintes das fibras musculares. As fibras musculares vermelhas (escuras) são caracterizadas por uma grande quantidade de mitocôndrias e enzimas especializadas para o metabolismo oxidativo energético. Às vezes chamadas de *fibras lentas* (S), elas são relativamente lentas para contrair, mas podem sustentar a contração por um longo tempo sem fadiga. São normalmente encontradas nos músculos antigravitacionais das pernas e do tronco e nos músculos de voo de aves que voam (ao contrário de galinhas domesticadas). Em contrapartida, as fibras musculares claras (brancas) contêm poucas mitocôndrias e utilizam principalmente o metabolismo anaeróbio (sem oxigênio). Estas fibras, às vezes chamadas de *fibras rápidas* (F), contraem de forma rápida e poderosa, mas também fadigam mais rapidamente do que as fibras lentas. Elas são típicas de músculos envolvidos no reflexo de fuga, como, por exemplo, os músculos para o salto em coelhos e em rãs. Nos seres humanos, os músculos dos braços contêm uma grande quantidade de fibras brancas. As fibras rápidas podem ser ainda divididas em dois subtipos: *fibras resistentes à fadiga* (FR), que geram contrações moderadamente fortes e rápidas e são relativamente resistentes à fadiga; *fibras facilmente fatigáveis* (FF), que geram as contrações mais fortes e rápidas, mas entram rapidamente em exaustão quando estimuladas em alta frequência por longos períodos.

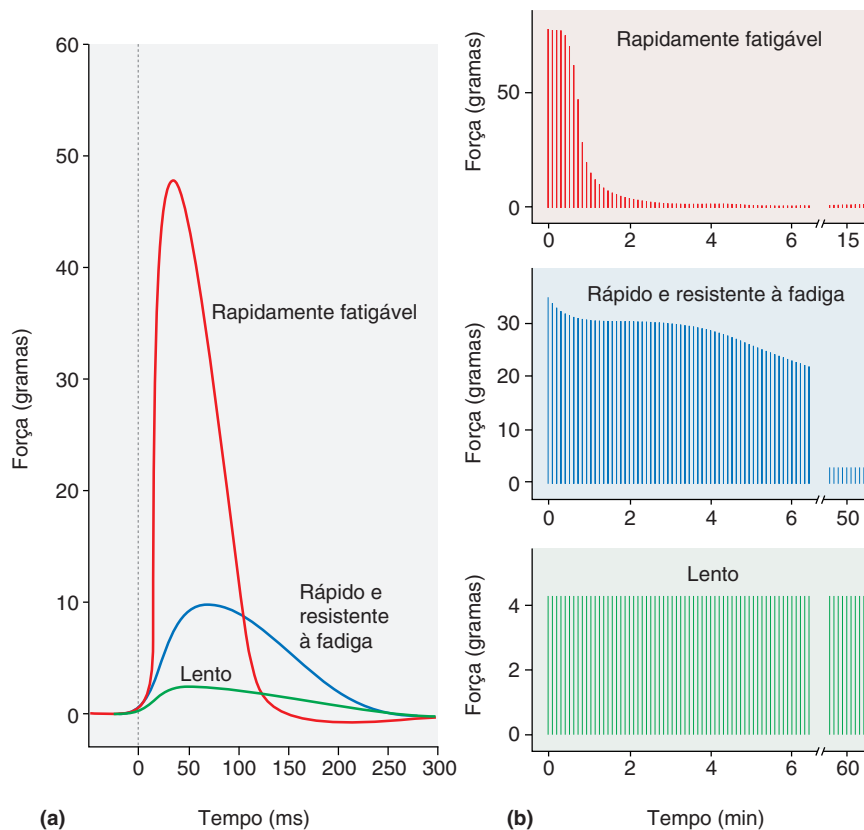
Embora todos os três tipos de fibras musculares possam coexistir (o que é o mais comum) em um determinado músculo, cada unidade motora contém fibras musculares de um único tipo. Assim, existe um tipo de **unidade motora lenta** que contém apenas fibras vermelhas lentamente fatigantes, e existem dois tipos de **unidades motoras rápidas**, cada uma contendo fibras brancas, ou FR ou FF (Figura 13.10). Assim como os dois tipos de fibras musculares são diferentes, muitas propriedades dos neurônios motores alfa também o são. Por exemplo, os neurônios motores das unidades FF são geralmente os maiores, com maior diâmetro e axônios de condução mais rápida; unidades FR têm neurônios motores e axônios de tamanho intermediário, e os de unidades lentas têm pequeno diâmetro e axônios de condução lenta. As propriedades de disparo dos três tipos de neurônio motor também diferem. Neurônios motores rápidos (FF) tendem a gerar disparos ocasionais de potenciais de ação de alta frequência (30-60 impulsos por segundo), ao passo que os neurônios motores lentos são caracterizados pela relativa estabilidade da atividade de baixa frequência (10-20 impulsos por segundo).

Pareamento Neuromuscular. A precisa combinação de determinados neurônios motores com fibras musculares específicas suscita uma questão interessante. Já que falamos sobre galinhas, colocaremos a questão desta forma: o que veio primeiro, a fibra muscular ou o neurônio motor? Talvez, durante as fases iniciais do desenvolvimento embrionário, ocorra um pareamento dos axônios apropriados com as fibras musculares apropriadas. Ou, de outra forma, poderíamos imaginar que as propriedades do músculo são determinadas exclusivamente pelo tipo de inervação que ele recebe. Se for um contato sináptico de um neurônio motor rápido, ele torna-se uma fibra rápida, e se for um contato sináptico de um neurônio motor lento, ele torna-se uma fibra lenta.

John Eccles e colaboradores, trabalhando na Universidade Nacional da Austrália, abordaram essa questão com um experimento em que a inervação normal

► FIGURA 13.10

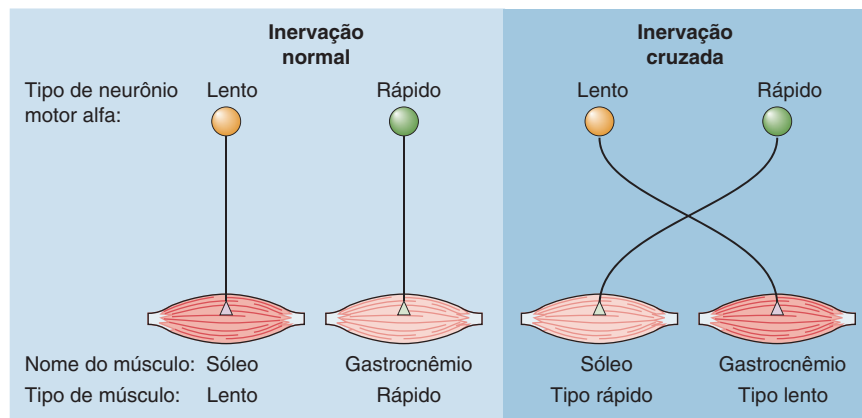
Três tipos de unidades motoras e suas propriedades contráteis. (a) Um único potencial de ação provoca contrações com diferentes forças e tempos de duração em cada um dos três tipos de unidades motoras. (b) Disparos repetidos de potenciais de ação em 40 Hz durante muitos minutos levam a diferentes taxas de fadiga nos três tipos de unidades motoras. (Fonte: adaptada de Burke et al., 1973.)



de um músculo rápido foi removida e substituída por um nervo que normalmente inerva um músculo lento (Figura 13.11). O resultado desse procedimento foi que o músculo adquiriu propriedades de fibra lenta, não apenas uma mudança do tipo de contração (lenta, resistente à fadiga), mas também da bioquímica subjacente. Essa mudança é referida como uma troca do *fenótipo* muscular – suas características físicas –, já que os tipos de proteínas expressas pelo músculo foram alterados pela nova inervação. Um trabalho feito na Noruega por Terje Lømo e colaboradores sugere que essa mudança do fenótipo do músculo pode ser induzida simplesmente pela alteração da atividade do neurônio motor de um padrão rápido (rajadas ocasionais de 30-60 impulsos por segundo) para um padrão lento (atividade estável de 10-20 impulsos por segundo). Essas descobertas são particularmente interessantes porque sugerem a possibilidade de que os *neurônios*

► FIGURA 13.11

Experimento de inervação cruzada. Forçar os neurônios motores lentos a inervarem um músculo de contração rápida faz o músculo assumir propriedades lentas de contração.



trocam o fenótipo em consequência da atividade sináptica (experiência) e de que isso pode ser a base para o aprendizado e para a memória (ver Capítulos 24 e 25).

Além das alterações impostas por padrões de atividade do neurônio motor, simplesmente variar a quantidade absoluta de atividade também pode mudar as fibras musculares. Uma consequência a longo prazo do aumento da atividade, principalmente devido ao exercício isométrico, é a *hipertrofia* (crescimento exagerado) das fibras musculares, como observado em fisiculturistas. Inversamente, longos períodos sem atividade levam à *atrofia* (degeneração) das fibras musculares, o que pode ocorrer quando as articulações são imobilizadas em uma tala após uma lesão. Há, claramente, uma íntima relação entre o neurônio motor inferior e as fibras musculares que ele inerva (Quadro 13.1).



QUADRO 13.1 DE ESPECIAL INTERESSE

ELA: Glutamato, Genes e Gehrig

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença particularmente cruel, descrita pela primeira vez, em 1869, pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot. Os sinais iniciais da doença são fraqueza e atrofia muscular. Normalmente, ao longo de 1 a 5 anos, todo o movimento voluntário é perdido. Andar, falar, engolir e respirar vão gradualmente se deteriorando. A morte geralmente é causada pela falha dos músculos respiratórios. Como, em grande parte das vezes, a doença não tem efeito sobre sensações, intelecto ou função cognitiva, os pacientes assistem seus corpos lentamente definham, claramente conscientes do que está acontecendo. A ELA é relativamente rara, afetando em torno de uma em cada 20 mil pessoas. Ainda assim, há uma estimativa de que, no momento, haja 30 mil norte-americanos com diagnóstico de ELA. Sua vítima mais famosa foi Lou Gehrig, estrela do beisebol do New York Yankees, que morreu de ELA em 1936. Nos Estados Unidos, a ELA é comumente chamada de *doença de Lou Gehrig*.

Enfraquecimento muscular e paralisia são características da lesão da unidade motora. De fato, a patologia associada à ELA é a degeneração dos grandes neurônios motores alfa. Os grandes neurônios do córtex motor que inervam os neurônios motores alfa também são afetados, porém, curiosamente, outros neurônios do SNC são poupados. A destruição seletiva de neurônios motores explica a perda seletiva de funções motoras dos pacientes com ELA.

Parece haver muitas causas para a ELA, a maioria ainda desconhecida. Uma causa provável é a excitotoxicidade. Conforme aprendemos no Capítulo 6, uma estimulação excessiva pelo neurotransmissor excitatório glutamato e por aminoácidos relacionados pode causar a morte de neurônios normais (ver Quadro 6.4). Muitos pacientes com ELA apresentam níveis elevados de glutamato em seus líquidos cerebrospinais. A excitotoxicidade é apontada como a causa da alta incidência incomum de ELA na Ilha de Guam, que ocorreu antes da Segunda Guerra Mundial. Foi sugerida uma causa ambiental, que pode ter sido a ingestão de nozes cíadaceas, que contêm um aminoácido excitotóxico. Além disso, estudos indicam que na ELA um transportador de glutamato pode estar defeituoso, provocando, portanto, uma exposição mais prolongada dos neurônios em atividade ao glutamato extracelular. Assim, a primeira droga aprovada pela Food and Drug Administration (FDA [Administração Federal de Alimentos e

Medicamentos]) dos Estados Unidos para o tratamento da ELA foi o riluzole, um bloqueador da liberação de glutamato. O tratamento medicamentoso pode retardar a doença por apenas alguns meses. No entanto, e infelizmente, o resultado a longo prazo é o mesmo.

Apenas 10% dos casos de ELA são claramente herdados, e triagens para genes defeituosos têm apontado para várias mutações que podem levar ao aparecimento da ELA. A primeira mutação, descoberta em 1993, aponta para defeitos na enzima *superóxido dismutase*. Um subproduto tóxico do metabolismo celular é a molécula carregada negativamente O_2^- , chamada de *radical superóxido*. Os radicais superóxidos são extremamente reativos e podem provocar danos celulares irreversíveis. A superóxido dismutase é uma enzima-chave que faz os radicais superóxidos perderem seus elétrons extras, convertendo-os novamente em oxigênio molecular. Assim, a perda da superóxido dismutase leva a um acúmulo de radicais superóxidos e à lesão celular, sobretudo em células metabolicamente muito ativas. A morte de neurônios motores parece depender das ações de células da glia que os cercam.

Uma pesquisa mais recente identificou mutações de cerca de mais de 15 genes que podem causar formas herdadas de ELA. Elas afetam uma surpreendente variedade de processos celulares básicos. Algumas mutações causam defeitos nas proteínas que normalmente se ligam e regulam o RNA durante a transcrição. Outras afetam proteínas envolvidas no tráfego de vesículas, na secreção de proteínas, na divisão celular, na produção de ATP ou na dinâmica do citoesqueleto. Estudos de associação genômica ampla, que analisam um grande número de variações genéticas para revelar quais estão associadas com a doença, sugerem que a coincidência de duas mutações de genes diferentes também pode causar ELA. A ideia que vem surgindo é de que a ELA pode ter muitas causas distintas; é realmente um grupo de doenças que compartilham características clínicas semelhantes.

Ainda há muito a ser aprendido a respeito da perda seletiva de neurônios motores na ELA. O que sabemos até agora levou a novas ideias para possíveis tratamentos, incluindo a utilização de células-tronco neuronais para substituir a glia e os neurônios perdidos e estratégias baseadas na genética para suprimir os efeitos das mutações. Traduzir essas ideias em tratamentos eficazes para pacientes com ELA são possibilidades entusiasmantes, mas ainda distantes.

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO

A contração muscular é iniciada pela liberação de acetilcolina (ACh) a partir dos terminais axonais dos neurônios motores alfa, como dissemos. A ACh produz um grande PEPS na membrana pós-sináptica devido à ativação de receptores colinérgicos nicotínicos. Pelo fato de a membrana da célula do músculo conter canais de sódio dependentes de voltagem, esse PEPS é o suficiente para evocar um potencial de ação na fibra muscular (ver Quadro 13.2). Pelo processo de **acoplamento excitação-contração**, esse potencial de ação (*excitação*) desencadeia a liberação de Ca^{2+} a partir de uma organela no interior da fibra muscular, o que leva à *contração* da fibra. O relaxamento ocorre quando os níveis de Ca^{2+} são reduzidos por recaptação para dentro da organela. Para entendermos esse processo, devemos analisar mais detalhadamente a fibra muscular.

A Estrutura da Fibra Muscular

A estrutura de uma fibra muscular está representada na Figura 13.12. As fibras musculares são formadas cedo no desenvolvimento fetal pela fusão das células musculares precursoras, ou mioblastos, derivadas do mesoderma (ver Capítulo 7). Esta fusão deixa cada célula com mais de um núcleo celular, por isso são chamadas de *multinucleadas*. A fusão alonga as células (daí o nome fibra) que podem variar de 1 a 500 mm de comprimento. As fibras musculares são delimitadas por uma membrana celular excitável, denominada **sarcolema**.

Dentro da fibra muscular, existe uma quantidade de estruturas cilíndricas, chamadas de **miofibrilas**, que se contraem em resposta à propagação de um



QUADRO 13.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Miastenia Grave

A junção neuromuscular é uma sinapse excepcionalmente segura. Um potencial de ação pré-sináptico provoca a liberação do conteúdo de centenas de vesículas sinápticas para a fenda sináptica. As moléculas de ACh liberadas atuam em receptores nicotínicos densamente compactados na membrana pós-sináptica, e o PEPS resultante é muitas vezes maior do que o necessário para desencadear um potencial de ação e uma contração (um abalo) na fibra muscular – normalmente é assim que as coisas se dão.

Em uma condição clínica chamada de *miastenia grave*, a ACh liberada é muito menos eficaz, e a transmissão neuromuscular muitas vezes falha. O nome é derivado do grego, significando “fraqueza muscular grave”. Esse distúrbio se caracteriza pelo enfraquecimento e pela fadiga dos músculos voluntários, o que geralmente inclui os músculos da expressão facial, e pode ser fatal se a respiração for comprometida. A doença atinge cerca de uma em cada 10 mil pessoas de todas as idades e grupos étnicos. Uma característica peculiar da miastenia grave é o fato de que a gravidade da fraqueza muscular flutua, mesmo ao longo de um único dia.

A miastenia grave é uma *doença autoimune*. Em 1973, Jim Patrick e Jon Lindstrom, trabalhando no Instituto Salk, na Califórnia, descobriram que os coelhos injetados com receptores de acetilcolina nicotínicos purificados geraram anticorpos contra seus próprios receptores de acetilcolina e contraíram um modelo de miastenia grave em coelho. Por razões que não compreendemos, o sistema imune da maioria dos seres

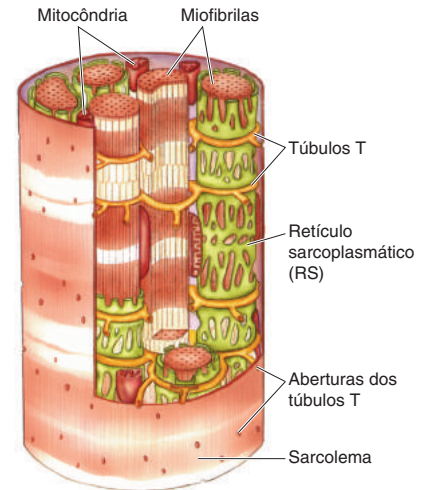
humanos com miastenia gera anticorpos contra seus próprios receptores de acetilcolina nicotínicos. Os anticorpos ligam-se aos receptores, interferindo nas ações normais da ACh nas junções neuromusculares. Além disso, a ligação dos anticorpos aos receptores provoca alterações degenerativas secundárias na estrutura das junções neuromusculares, diminuindo ainda mais a eficiência da transmissão.

Um tratamento eficaz para a miastenia grave é a administração de fármacos que inibem a enzima acetilcolinesterase (AChE). Lembre-se, dos Capítulos 5 e 6, que a AChE degrada a acetilcolina na fenda sináptica. Em quantidades pequenas, os inibidores da AChE podem reforçar as transmissões neuromusculares, prolongando a vida da ACh liberada. Contudo, os fármacos são imperfeitos e a janela terapêutica é estreita. Como vimos no Quadro 5.5, o excesso de ACh na fenda leva a uma dessensibilização dos receptores e a um bloqueio da transmissão neuromuscular. Diferentes músculos podem responder de forma diferente para a mesma dose do fármaco. O aumento dos níveis de ACh também pode afetar o SNV, levando a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e secreções brônquicas. Outro tratamento comum para a miastenia grave envolve a supressão do sistema imune por meio de fármacos ou da remoção cirúrgica da glândula do timo.

Com o tratamento médico cuidadoso e contínuo, o prognóstico a longo prazo é bom e a expectativa de vida é normal para os pacientes com esta doença da junção neuromuscular.

potencial de ação ao longo do sarcolema. As miofibrilas são cercadas pelo **retículo sarcoplasmático (RS)**, um extenso saco intracelular que armazena Ca^{2+} (similar na aparência ao retículo endoplasmático liso de neurônios; ver Capítulo 2). Os potenciais de ação no sarcolema ganham acesso ao retículo sarcoplasmático, localizado no interior da fibra, através de uma rede de túneis, chamados de **túbulos T** (T, de “transverso”). Eles são como axônios ao avesso; o lúmen de cada túbulo T está em continuidade com o líquido extracelular.

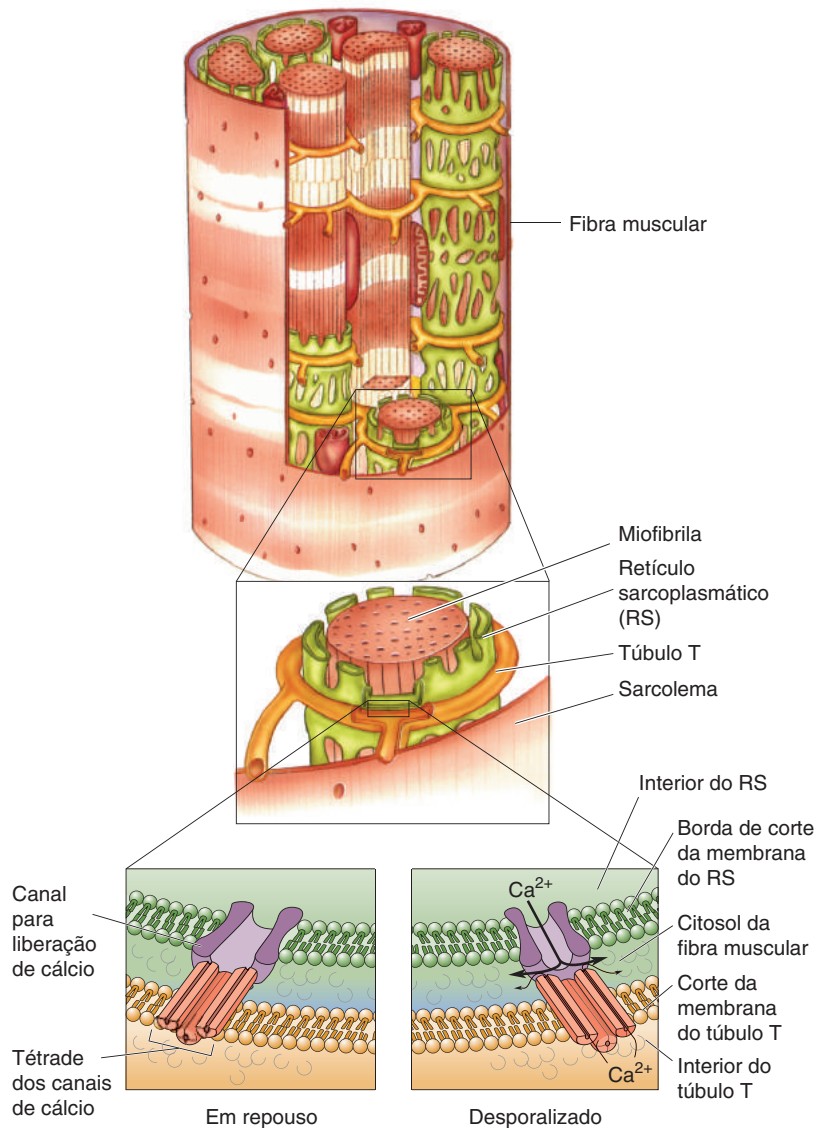
No local onde o túbulo T está justaposto ao RS, há uma união especializada entre as proteínas das duas membranas. Um conjunto de quatro canais de cálcio sensíveis à voltagem, chamado de **tétrade**, na membrana do túbulo T está ligado a um **canal de liberação de cálcio** no RS. Conforme ilustrado na Figura 13.13, a chegada de um potencial de ação na membrana do túbulo T provoca uma alteração conformacional na tétrade de canais dependentes de voltagem, o que, em essência, aciona o canal para liberação de cálcio na membrana do RS. Uma quantia de Ca^{2+} flui através dos canais da tétrade, e ainda mais Ca^{2+} flui pelo canal de liberação de cálcio. O aumento decorrente de Ca^{2+} livre dentro do citosol gera a contração da miofibrila.



▲ FIGURA 13.12

A estrutura de uma fibra muscular.

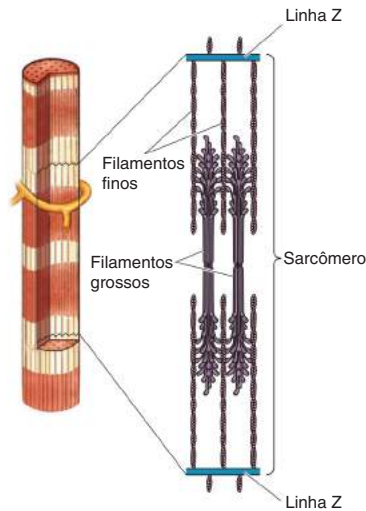
Os túbulos T conduzem a atividade elétrica da superfície da membrana para o interior da fibra muscular.



◀ FIGURA 13.13

A liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.

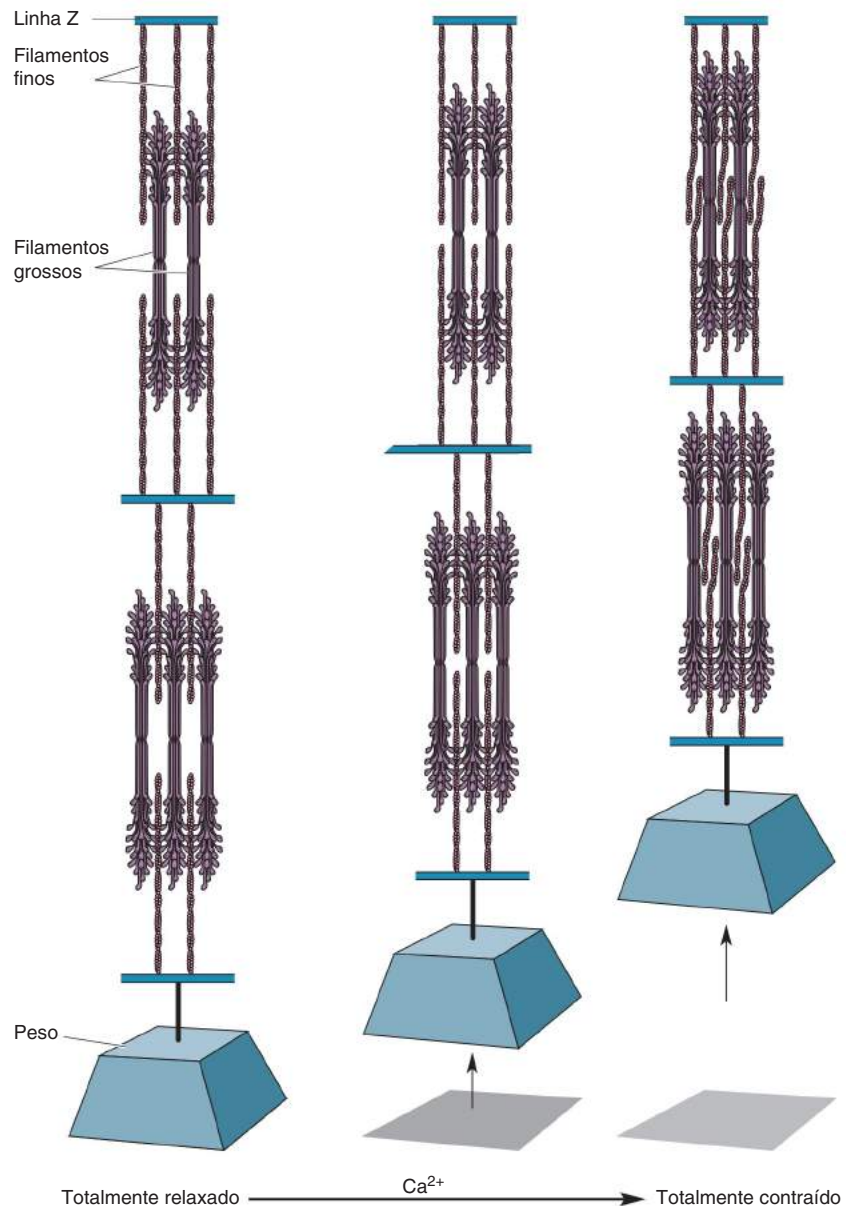
A despolarização da membrana dos túbulos T provoca alterações conformacionais em proteínas ligadas a canais de cálcio no RS, liberando Ca^{2+} armazenado para o citosol da fibra muscular.



▲ FIGURA 13.14
A miofibrila: uma visão mais detalhada.

A Base Molecular da Contração Muscular

Um olhar mais atento à miofibrila revela como o Ca^{2+} desencadeia a contração (Figura 13.14). A miofibrila é dividida em segmentos por discos denominados *linhas Z* (devido à sua aparência quando vistos de lado). Um segmento composto por duas linhas Z e a porção de miofibrila entre elas é chamado de **sarcômero**. Ancorados em cada lado das linhas Z, há uma série de filamentos, denominados **filamentos finos**. Os filamentos finos de linhas Z adjacentes, apesar de estarem uns de frente para os outros, não se contam. Entre dois conjuntos de filamentos finos, há uma série de fibras, denominadas **filamentos grossos**. A contração muscular ocorre quando os filamentos finos deslizam ao longo dos filamentos grossos, aproximando as linhas Z adjacentes uma ao encontro da outra. Em outras palavras, o sarcômero diminui de comprimento. Este *modelo de deslizamento de filamentos* do encurtamento do sarcômero é mostrado na Figura 13.15.



► FIGURA 13.15
O modelo de deslizamento de filamentos na contração muscular. As miofibrilas encurtam quando os filamentos finos deslizam um em direção ao outro sobre os filamentos grossos.

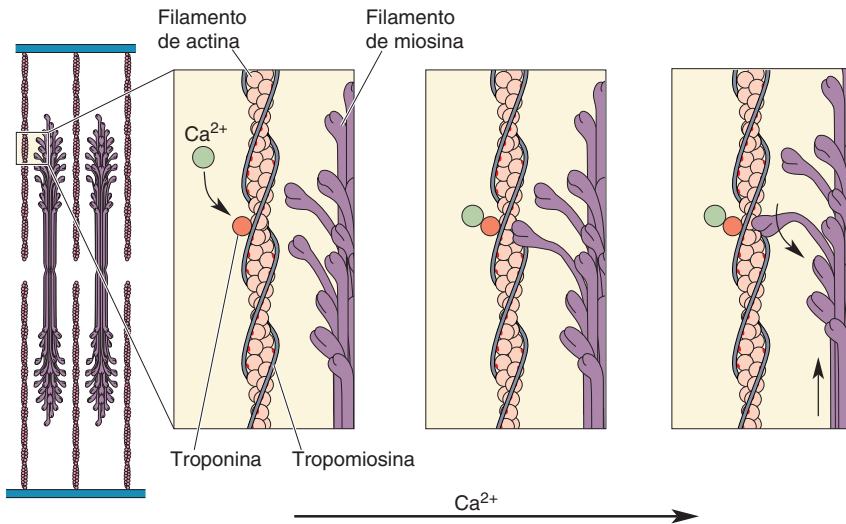


FIGURA 13.16

As bases moleculares da contração muscular. A ligação de Ca^{2+} à troponina desloca a tropomiosina e permite que as cabeças de miosina se liguem ao filamento de actina. As cabeças de miosina fazem, então, um movimento de alavanca, induzindo o deslizamento dos filamentos um sobre o outro.

O deslizamento dos filamentos entre si ocorre devido à interação entre a principal proteína do filamento grosso, a **miosina**, e a principal proteína do filamento fino, a **actina**. As “cabeças” expostas das moléculas de miosina ligam-se às moléculas de actina, sofrendo, então, uma alteração conformacional que provoca um movimento de rotação (Figura 13.16). Essa rotação faz o filamento grosso se mover em relação ao filamento fino. O trifosfato de adenosina (ATP), em seguida, liga-se à cabeça de miosina, e as cabeças se desengatam e “desengatilham” para que o processo possa se repetir. A repetição desse ciclo permite que as cabeças de miosina “caminhem” ao longo do filamento de actina.

Quando o músculo está em repouso, a miosina não pode interagir com a actina, visto que os locais de ligação da miosina na molécula de actina estão cobertos por um complexo de duas proteínas: *tropomiosina* e *troponina*. O Ca^{2+} inicia a contração muscular se ligando à troponina, fazendo a tropomiosina mudar a sua posição, expondo os locais onde a miosina se liga à actina. A contração continua enquanto o Ca^{2+} e o ATP estão disponíveis; o relaxamento ocorre quando o Ca^{2+} é sequestrado pelo RS. A recaptação de Ca^{2+} pelo RS depende da ação de uma bomba de cálcio e, portanto, também requer ATP.

Podemos resumir os passos do acoplamento excitação-contração da seguinte maneira:

Excitação

1. Um potencial de ação ocorre no axônio de um neurônio motor alfa.
2. A ACh é liberada pelo terminal axonal do neurônio motor alfa na junção neuromuscular.
3. Os canais dos receptores nicotínicos abrem-se, e o sarcolema pós-sináptico despolariza (PEPS).
4. Os canais de sódio dependentes de voltagem no sarcolema são abertos e um potencial de ação é gerado na fibra muscular, o qual se espalha pelo sarcolema e para dentro dos túbulos T.
5. A despolarização dos túbulos T provoca a liberação de Ca^{2+} a partir do RS.

Contração

1. O Ca^{2+} liga-se à troponina.
2. A tropomiosina muda de posição e os locais de ligação da miosina com a actina ficam expostos.
3. As cabeças de miosina conectam-se à actina.
4. As cabeças de miosina fazem um movimento de rotação.
5. Um ATP se liga a cada cabeça de miosina e desengata da actina.
6. O ciclo continua enquanto Ca^{2+} e ATP estão presentes.

Relaxamento

1. Quando os PEPSs deixam de ocorrer, o sarcolema e os túbulos T retornam ao seu potencial de repouso.
2. O Ca^{2+} é sequestrado pelo RS por uma bomba dependente de ATP.
3. Os locais de ligação da miosina na actina são cobertos pela tropomiosina.

Agora você pode entender por que a morte provoca enrijecimento dos músculos, uma condição conhecida como *rigor mortis*. A falta de ATP nas células musculares impede o desligamento das cabeças de miosina e deixa os sítios de ligação dos filamentos de actina expostos para a ligação. O resultado final é a formação de ligações permanentes entre os filamentos grossos e finos.

Desde a proposta do modelo de deslizamento dos filamentos, em 1954, pelos fisiologistas ingleses Hugh Huxley, Andrew Huxley e colaboradores, houve um enorme progresso na identificação dos detalhados mecanismos moleculares de acoplamento excitação-contração no músculo. Esse progresso se deu graças a uma abordagem multidisciplinar para o problema, com contribuições cruciais pelo uso da microscopia eletrônica, bem como por métodos bioquímicos, biofísicos e genéticos. A aplicação de técnicas de genética molecular também acrescentou novas informações importantes para nossa compreensão da função muscular, tanto na saúde como na doença (Quadro 13.3).



QUADRO 13.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Distrofia Muscular de Duchenne

A distrofia muscular representa um grupo de distúrbios herdados, todos caracterizados por fraqueza muscular e deterioração muscular progressiva. A forma mais comum, a *distrofia muscular de Duchenne*, acomete em torno de um para 3.500 meninos antes da adolescência. Inicialmente detectada por uma fraqueza das pernas, ela normalmente coloca suas vítimas em uma cadeira de rodas em torno dos 12 anos. A doença continua a progredir, e os homens acometidos normalmente não vivem mais de 30 anos.

A característica hereditária do padrão desta doença que afeta apenas os homens, apesar de transmitida por suas mães, levou à procura de um gene defeituoso no cromossomo X. Os grandes avanços vieram no final de 1980, quando a região defeituosa do cromossomo X foi identificada. Os pesquisadores descobriram que esta região contém o gene que codifica uma proteína do citoesqueleto, a *distrofina*. O gene da distrofina é enorme – 2,6 milhões de pares de bases – e seu tamanho o torna incomumente vulnerável a mutações. Os meninos com distrofia muscular de Duchenne têm um gene da distrofina totalmente disfuncional: eles não são capazes de produzir a codificação de RNAm de distrofina. Uma forma mais suave da doença, chamada de *distrofia muscular de Becker*, está associada a um RNAm alterado que codifica uma porção da proteína distrofina.

A distrofina é uma grande proteína que ajuda a ligar o citoesqueleto muscular, localizado logo abaixo do sarcolema, à matriz extracelular. A proteína também parece ser importante para ajudar o músculo a lidar com o estresse oxidativo. A distrofina não deve ser estritamente necessária para a contração muscular, pois os movimentos em meninos afetados parecem ser normais durante os seus primeiros anos de vida. A ausência de distrofina pode levar a mudanças secundárias no aparato contrátil

e, por consequência, à degeneração muscular. É interessante observar que a distrofina também está concentrada nos terminais axonais no encéfalo, onde deve contribuir para o acoplamento excitação-secreção.

Esforços intensos estão em curso para encontrar uma estratégia para o tratamento ou até mesmo a cura da distrofia muscular de Duchenne com alguma forma de terapia genética. Uma ideia de longa data é a introdução de um gene artificial que, essencialmente, repara o gene defeituoso da distrofina do paciente ou imita um gene da distrofina normal. Um grande desafio, como a maioria das tentativas em terapia genética, tem sido colocar o gene artificial para dentro das células musculares distróficas de forma segura e eficaz. Muitas vezes, são utilizadas formas de vírus especialmente projetadas com o gene que infecta as células musculares e induzem as células a expressarem distrofina. Uma outra abordagem é o transplante de células-tronco em músculos distróficos. São células imaturas que podem crescer e se diferenciar em células musculares maduras normais que expressam distrofina. A terapia de células-tronco vem sendo considerada bastante promissora, considerando testes em modelos animais (em camundongos) de distrofia muscular. Ainda, uma outra estratégia é testar pequenas moléculas que podem minimizar a degeneração, promover a regeneração muscular, mitigar os problemas de codificação por genes mutantes de distrofina ou promover a produção de outras proteínas musculares que a substituam.

Ainda não há cura para a distrofia muscular de Duchenne, mas algumas das novas estratégias de tratamento se mostraram promissoras em ensaios clínicos. É empolgante pensar que uma doença genética devastadora, como a distrofia muscular de Duchenne, poderá, em breve, ser tratável.

CONTROLE ESPINHAL DE UNIDADES MOTORAS

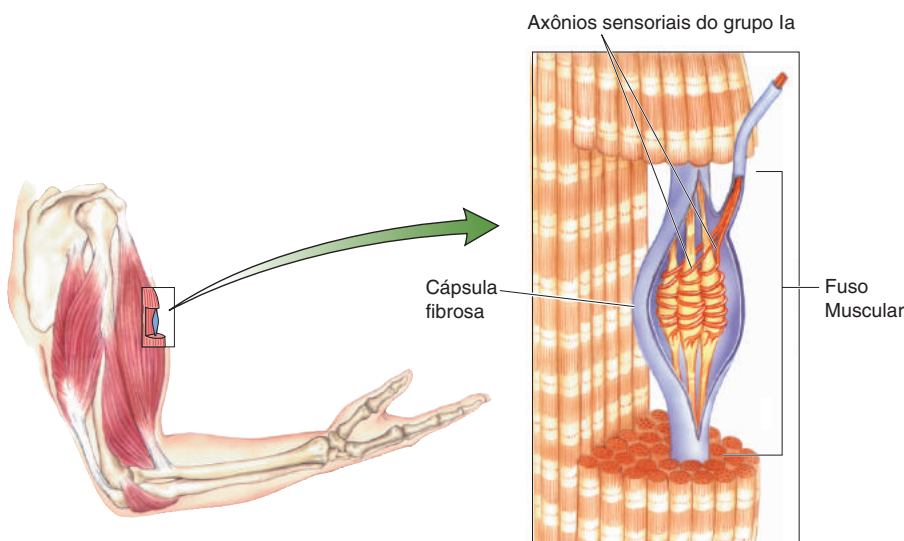
Traçamos os potenciais de ação se espalhando pelo axônio do neurônio motor alfa e vimos como se dá a contração das fibras musculares na unidade motora. Agora, analisaremos como a atividade do neurônio motor é controlada. Iniciaremos com a discussão introduzida anteriormente sobre a primeira fonte da entrada sináptica no neurônio motor alfa – a retroalimentação sensorial a partir dos próprios músculos.

Propriocepção dos Fusos Musculares

Conforme já mencionado, no interior da maioria dos músculos esqueléticos existem estruturas especializadas, chamadas de **fusos musculares** (Figura 13.17). Um fuso muscular, também chamado de *receptor de estiramento*, é constituído por vários tipos de fibras musculares esqueléticas especializadas contidas em uma cápsula fibrosa. O terço médio da cápsula é alargado, dando à estrutura a forma que lhe dá o nome. Nessa região central (equatorial), os axônios sensoriais do grupo Ia enrolam-se nas fibras musculares do fuso. Os fusos e os axônios Ia a eles associados, especializados em detectar alterações do comprimento (estiramento) muscular, são exemplos de **proprioceptores**. Esses receptores são um componente do sistema somatossensorial especializado na “sensação corporal”, ou **propriocepção*** (palavra derivada do latim *proprius* [próprio, de si mesmo + (re)cepção]), que informa como o nosso corpo se posiciona e se move no espaço.

Lembre-se, do Capítulo 12, que os axônios do grupo I são os axônios mais grossos e mielinizados do corpo, o que significa uma condução dos potenciais de ação muito rápida. Nesse grupo, os axônios Ia são os maiores e mais rápidos. Os axônios Ia penetram na medula espinhal através das raízes dorsais, ramificam-se várias vezes e formam sinapses excitatórias sobre os interneurônios e os neurônios motores alfa dos cornos ventrais. As aferências Ia são também muito poderosas. O neurofisiologista Lorne Mendell, trabalhando em Harvard com Henneman, foi capaz de demonstrar que um único axônio Ia estabelece sinapses com praticamente todo o conjunto de neurônios motores alfa que inerva o músculo onde se encontra o fuso.

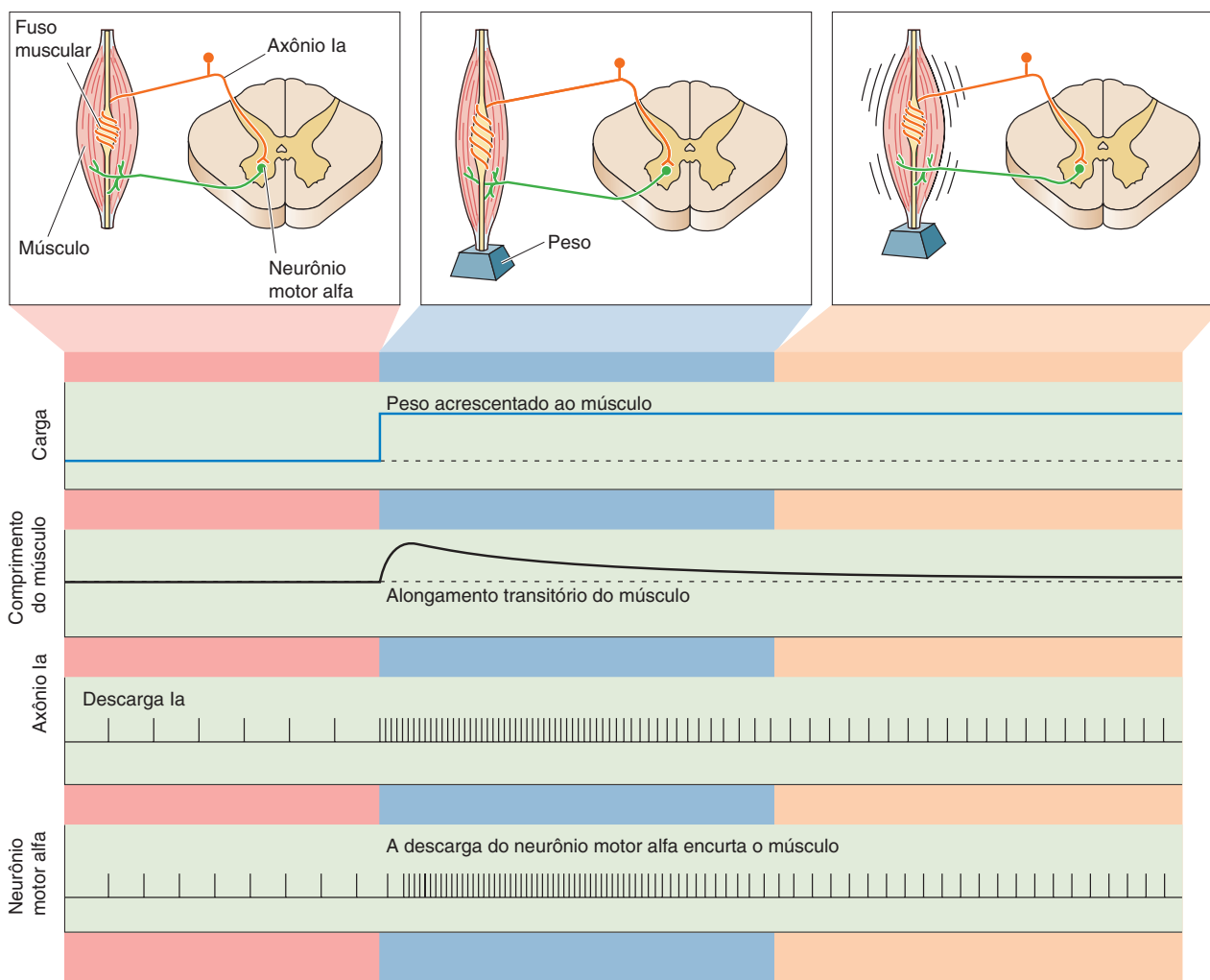
*N. de T. Expressão cunhada pelo fisiologista inglês Sir Charles Sherrington (1857-1952), que também nos legou o termo “sinapse”.



◀ FIGURA 13.17
Um fuso muscular e sua inervação sensorial.

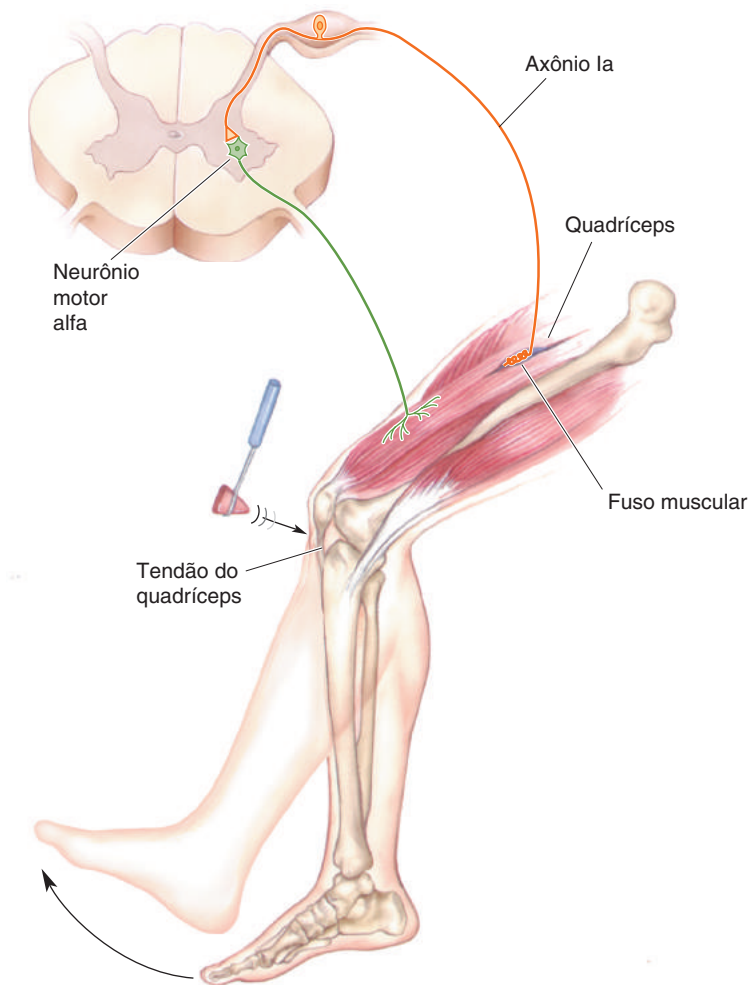
O Reflexo de Estiramento. A função dessa entrada sensorial na medula espinhal foi demonstrada pela primeira vez por Sherrington, que percebeu que, quando um músculo é estirado, ele tende a reagir encurtando-se (contraindo-se). O fato de este **reflexo de estiramento**, por vezes chamado de *reflexo mio-tático* (*mio*, do grego para “músculo”, *tático*, do grego para “estirar”), envolver retroalimentação sensorial do músculo foi mostrado por meio do corte das raízes dorsais. Mesmo que os neurônios motores alfa tenham sido mantidos intactos, o procedimento eliminou o reflexo de estiramento e provocou a perda do tônus muscular. Sherrington deduziu que os neurônios motores recebem uma entrada sináptica contínua dos músculos. Trabalhos posteriores mostraram que a descarga dos axônios sensoriais Ia está intimamente relacionada com o comprimento do músculo. À medida que o músculo é estirado, a descarga aumenta; quando o músculo encurta, a descarga diminui.

O axônio Ia e os neurônios motores alfa nos quais faz sinapse constituem o *arco reflexo de estiramento monossináptico* – “monossináptico” porque apenas uma sinapse separa a entrada sensorial primária do neurônio motor de saída. A Figura 13.18 mostra como esse arco reflexo serve de alça de retroalimentação



▲ FIGURA 13.18

O reflexo de estiramento. Essa ilustração mostra a resposta de um axônio Ia e de um neurônio motor à súbita adição de peso que estira o músculo.



▲ FIGURA 13.19
O reflexo patelar.

antigravitacional. Quando um peso é colocado no músculo, e o músculo começa a se alongar, o fuso muscular é estirado. O estiramento da região central do fuso leva a uma despolarização dos terminais do axônio Ia, pois canais iônicos mecanossensíveis se abrem (ver Capítulo 12). O aumento resultante da descarga de potenciais de ação dos axônios Ia despolariza sinapticamente os neurônios motores alfa, que respondem com um aumento de suas frequências de potenciais de ação. Isso faz o músculo se contrair e, portanto, encurtar.

O reflexo patelar é um exemplo de reflexo de estiramento. Quando seu médico bate no tendão abaixo do seu joelho, o tendão estende muito rapidamente. Por reflexo, o músculo do quadríceps da coxa contrai e faz a sua perna estender (Figura 13.19). O reflexo patelar testa a integridade dos nervos e dos músculos desse arco reflexo. Os reflexos de estiramento podem também ser induzidos por estiramento dos músculos do braço, do tornozelo e da mandíbula.

Os nervos sensoriais e motores periféricos são vulneráveis a vários tipos de lesões. Como vimos anteriormente, os axônios cortados dos nervos periféricos podem, muitas vezes, regenerar e restabelecer suas conexões com o músculo (ver Figura 13.11). Sinapses e axônios regenerados são tão eficazes quanto axônios e sinapses normais? Essa questão tem sido cautelosamente estudada nos circuitos neurais do reflexo de estiramento (Quadro 13.4).



QUADRO 13.4

A ROTA DA DESCOBERTA

A Regeneração do Nervo não Garante Recuperação Total

por Timothy C. Cope



Uma batida no tendão do músculo é capaz de fazer o músculo contrair e a perna chutar. O circuito monossináptico referente a este reflexo de estiramento é mostrado na Figura 13.19. Você não estranharia ao saber que a secção dos nervos sensoriais e motores interrompe o reflexo. No entanto, os nervos periféricos podem, muitas vezes, crescer novamente. E o que esperar depois que os axônios seccionados crescerem, retornando ao músculo? A resposta surpreendente é que o reflexo de estiramento não se recupera apesar das contrações voluntárias recuperarem boa parte de sua força. Não é difícil descobrir por quê. Cada elemento deste circuito é acessível para ser mensurado, incluindo os padrões de disparo do grupo de axônios *la* que codificam o comprimento do músculo, os padrões de disparo dos neurônios motores, a força de contração produzida pelo músculo estirado e seus sinergistas e até mesmo os potenciais pós-sinápticos excitatórios (PEPS) produzidos nas sinapses entre os axônios *la* e os neurônios motores na medula espinhal. Esse problema tem me fascinado há mais de 20 anos. Ao estudá-lo, recebi uma rara oportunidade de entender como um circuito neural pode gerar um comportamento normal, responder a uma lesão e quais fatores limitam a capacidade do sistema nervoso para se recuperar de uma lesão.

A dificuldade de recuperação deveu-se, mais provavelmente, ao componente sensorial do circuito. Não poderia ser um déficit nos neurônios motores, no músculo ou em suas conexões restauradas porque o músculo contraía normalmente durante reflexos desencadeados por estímulos sensoriais diferentes ao de estiramento. A princípio, a hipótese alternativa mais provável parecia ser de que os axônios sensoriais regenerados acabam se reconectando com os órgãos receptores sensoriais errados na periferia. Sabia-se que axônios sensoriais em nervos seccionados se reconectam de forma indiscriminada com os seus alvos, ou seja, um número reduzido de axônios *la* estaria disponível, após a regeneração, para detectar estiramento muscular e para excitar neurônios motores. Mesmo assim, uma fração considerável de axônios *la* consegue reinervar seus alvos normais. Lorne Mendell e colaboradores descobriram que quase 40% dos axônios *la* regenerados se reconectam com fusos musculares. Mesmo que a excitação

total desse número menor de axônios *la* fosse muito fraca para excitar motoneurônios a dispararem durante o estiramento muscular, ainda esperávamos que os potenciais de ação nos axônios *la* reconectados impulsionaria a força de contração muscular em andamento. No laboratório, no entanto, Brian Clark e eu não encontramos qualquer modulação de disparo detectável nas unidades motoras pelo estiramento dos músculos autorreinervados. Nosso colega, Richard Nichols, utilizando métodos diferentes, corroborou nossas descobertas. Os resultados foram claros e intrigantes: o estiramento muscular falha completamente em recrutar neurônios motores após a recuperação da secção nervosa.

Então, qual defeito leva à ausência quase completa e persistente dos reflexos de estiramento após a lesão? Um resultado-chave emergiu de nossos estudos de PEPs de neurônios motores registrados durante o estiramento natural do músculo. Sem dúvida, os potenciais sinápticos *la* eram mais fracos, em parte porque cerca de metade dos axônios *la* não estavam respondendo adequadamente ao estiramento muscular. Além disso, Edyta Bichler e Katie Bullinger, em nosso laboratório, cautelosamente observaram que esses PEPs foram encontrados em apenas metade dos neurônios motores estudados, ao passo que a outra metade não mostrou PEPs de maneira alguma (Figura A). Normalmente, os axônios *la* produzem um PEPS em *todos* os neurônios motores que inervam o mesmo músculo. Essas observações destacaram uma falha fundamental dos neurônios sensoriais *la* que regeneram seus axônios periféricos danificados: enquanto alguns se reconectam com os receptores do fuso muscular do respectivo músculo, eles também se desconectam de muitos neurônios motores da medula espinhal.

Recentemente, uma explicação estrutural para a perda do reflexo de estiramento foi dada por Francisco Alvarez e seu laboratório, em colaboração com o nosso: uma sonda que permite a identificação microscópica de terminais sinápticos *la* revelou a perda de mais de 70% das sinapses *la* nos dendritos proximais dos neurônios motores. Também descobrimos que axônios *la* que se regeneram, na verdade, retraem seus ramos das áreas onde os corpos celulares e os dendritos do neurônio motor residem. Perda sináptica e

Neurônios Motores Gama

O fuso muscular contém fibras musculares esqueléticas modificadas dentro de sua cápsula fibrosa. Essas fibras musculares são chamadas de *fibras intrafusais* para as distinguir das *fibras extrafusais*, mais numerosas, que estão fora do fuso e formam a massa muscular. Uma diferença importante entre os dois tipos de fibras musculares é que apenas as fibras extrafusais são inervadas pelos neurônios motores alfa. As fibras intrafusais recebem sua inervação motora de

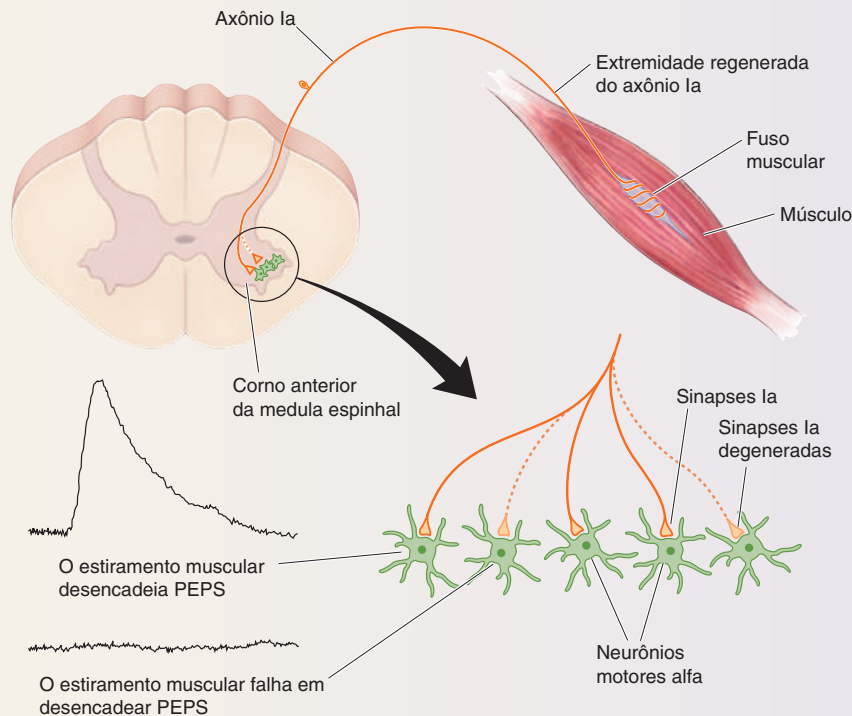


Figura A

retração axonal na medula espinhal ocorrem apesar da boa regeneração de ramos lesados dos axônios Ia no músculo.

Qual é o valor desses resultados? Os circuitos do reflexo de estiramento desempenham um papel importante durante o movimento normal, detectando a configuração do corpo e dos membros e regulando a forma como eles respondem a perturbações mecânicas. A reorganização dos circuitos espinhais após a lesão do nervo nos ajuda a entender por que alguns distúrbios do movimento persistem apesar da regeneração dos axônios. Nossas descobertas podem também se aplicar aos circuitos para além da medula espinhal. Por exemplo, podemos considerar se existem alterações semelhantes nas sinapses dos neurônios corticospinais após a interrupção dos tractos motores descendentes; isso poderia ter implicações para estratégias terapêuticas para lidar com lesão medular. Nossas descobertas até agora nos motivam fortemente a avançar e aprender mais sobre os processos biológicos que estão na base da degeneração dos neurônios.

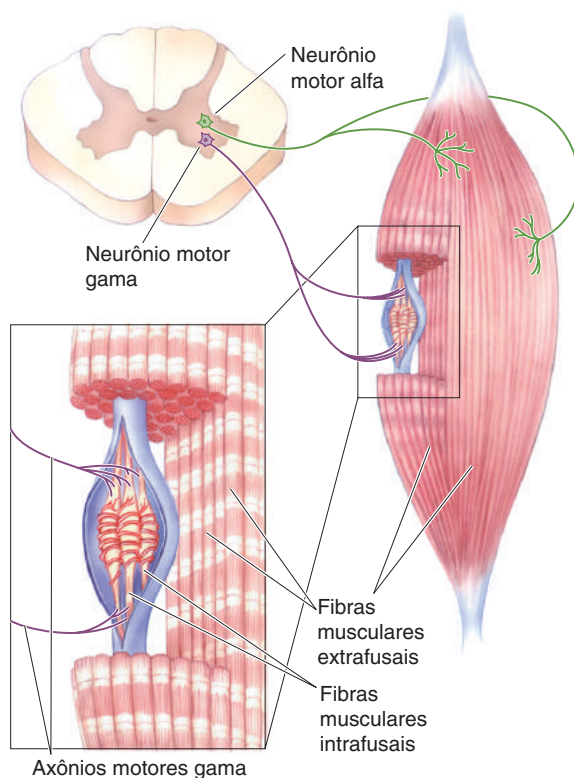
Muitas pessoas participaram nestes estudos, incluindo graduandos, pós-graduandos e pós-doutorandos. Nosso progresso foi possível pela diversificada experiência e pelo árduo trabalho desses colaboradores. Acredito que uma abordagem em equipe é uma necessidade absoluta para lidar com as extraordinariamente complexas funções e disfunções do sistema nervoso central. Trabalhar em colaboração nos expõe a novas ideias e promove o nosso crescimento como cientistas.

REFERÊNCIAS

- Bullinger KL, Nardelli P, Pinter MJ, Alvarez FJ, Cope TC. 2011. Permanent central synaptic disconnection of proprioceptors after nerve injury and regeneration. II. Loss of functional connectivity with motoneurons. *Journal of Neurophysiology* 106:2471-2485.
- Haftel VK, Bichler EK, Wang QB, Prather JF, Pinter MJ, Cope TC. 2005. Central suppression of regenerated proprioceptive afferents. *Journal of Neuroscience* 25:4733-4742.

um outro tipo de neurônio motor inferior, chamado de **neurônio motor gama** (Figura 13.20).

Imagine uma contração muscular comandada por um neurônio motor superior. Os neurônios motores alfa respondem, as fibras extrafusais contraem-se e o músculo encurta. A resposta dos fusos musculares é mostrada na Figura 13.21. Se eles afrouxassem, os axônios Ia silenciariam, e o fuso ficaria “fora do ar”, não mais fornecendo informações sobre o comprimento do músculo. No entanto, isso não acontece, porque os neurônios motores gama também são ativados.



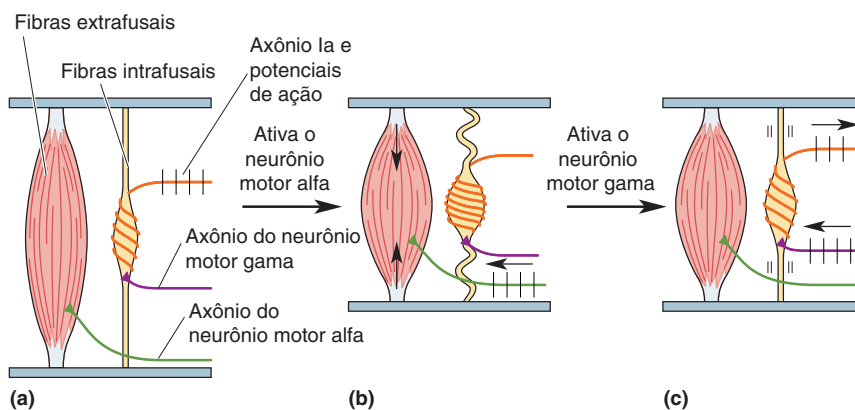
▲ FIGURA 13.20

Neurônios motores alfa, neurônios motores gama e as fibras musculares por eles inervadas.

Esses neurônios gama inervam as fibras musculares intrafusais nas duas extremidades do fuso muscular.

Sua ativação causa a contração dos dois polos do fuso muscular, tracionando, portanto, a região central não contrátil e mantendo os axônios Ia ativos. Observe que a ativação dos neurônios motores alfa e gama tem efeitos opostos sobre a saída Ia. A ativação alfa, por si só, diminui a atividade Ia, ao passo que a ativação gama a aumenta.

Lembre-se de nossa discussão anterior de que o arco reflexo de estiramento monossináptico é considerado como uma alça de retroalimentação. Os princípios dos sistemas de controle de retroalimentação são aqueles em que um ponto estabelecido é determinado (neste caso, o comprimento desejado do músculo),



► FIGURA 13.21

A função dos neurônios motores gama. (a) A ativação dos neurônios motores alfa encurta as fibras musculares extrasfusais. (b) Se o fuso muscular se afrouxasse, ficaria “fora do ar” e não informaria o comprimento do músculo. (c) A ativação dos neurônios motores gama faz os polos dos fusos contraírem, mantendo-os ativos e “no ar”.

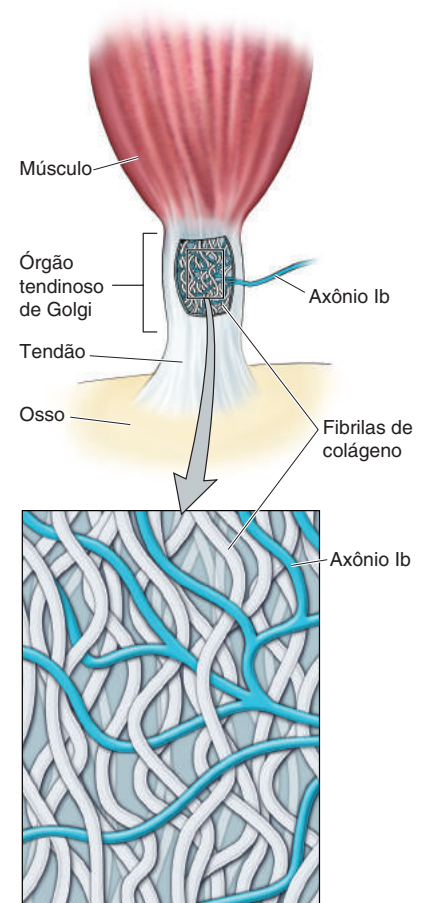
desvios desse ponto são detectados por um sensor (as terminações do axônio Ia) e compensados por um sistema efetor (neurônios motores alfa e fibras musculares extrafusais), fazendo o sistema retornar ao ponto estabelecido. Alterando-se a atividade dos neurônios motores gama, modifica-se o ponto estabelecido da alça de retroalimentação miotática. Esse circuito, neurônio motor gama → fibra muscular intrafusar → axônio aferente Ia → neurônio motor alfa → fibras musculares extrafusais, pode ser chamado de *alça gama*.

Durante a maioria dos movimentos normais, os neurônios motores alfa e gama são ativados simultaneamente pelos comandos descendentes provenientes do encéfalo. Ao regular o ponto estabelecido da alça de retroalimentação miotática, a alça gama fornece um controle adicional dos neurônios motores alfa e da contração muscular.

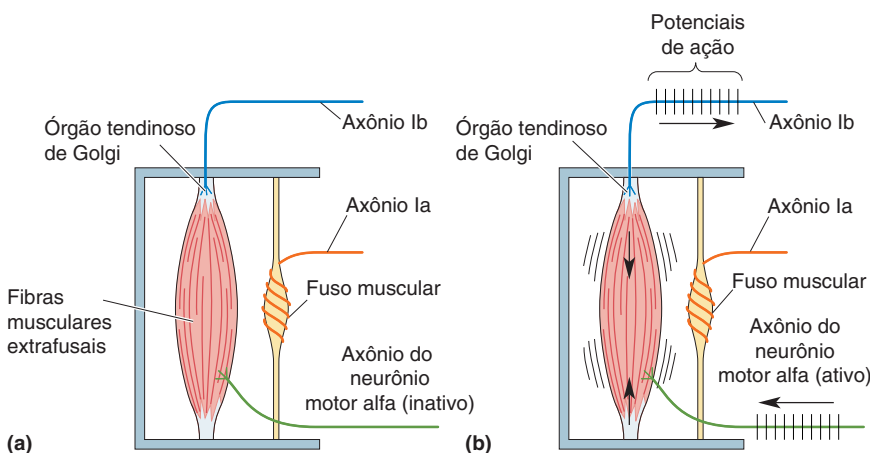
Propriocepção dos Órgãos Tendinosos de Golgi

Os fusos musculares não são a única fonte de aferências proprioceptivas originadas dos músculos. Outro sensor do músculo esquelético é o **órgão tendinoso de Golgi**, que funciona como um medidor de tensão muito sensível. Ou seja, ele monitora a tensão muscular ou a força de contração. Os órgãos tendinosos de Golgi têm cerca de 1 mm de comprimento e 0,1 mm de largura. Eles estão localizados na junção do músculo com o tendão e são inervados por axônios sensoriais do grupo Ib, os quais são ligeiramente mais finos que os axônios Ia que inervam os fusos musculares. Dentro do órgão tendinoso de Golgi, os ramos finos dos axônios Ib entrelaçam-se entre as fibrilas enroladas de colágeno (Figura 13.22). Quando o músculo se contrai, a tensão sobre as fibrilas de colágeno aumenta. À medida que as fibrilas se estiram e espremem os axônios Ib, seus canais iônicos mecanossensíveis são ativados, e os potenciais de ação podem ser acionados.

É importante observar que, enquanto os fusos estão dispostos *em paralelo* com as fibras musculares, os órgãos tendinosos de Golgi estão dispostos *em série* (Figura 13.23). Essa diferença na disposição anatômica permite definir que informações esses dois sensores fornecem à medula espinal: a atividade Ia proveniente do fuso codifica a informação do *comprimento muscular*, ao passo que a atividade Ib do órgão tendinoso de Golgi codifica a informação da *tensão muscular*.



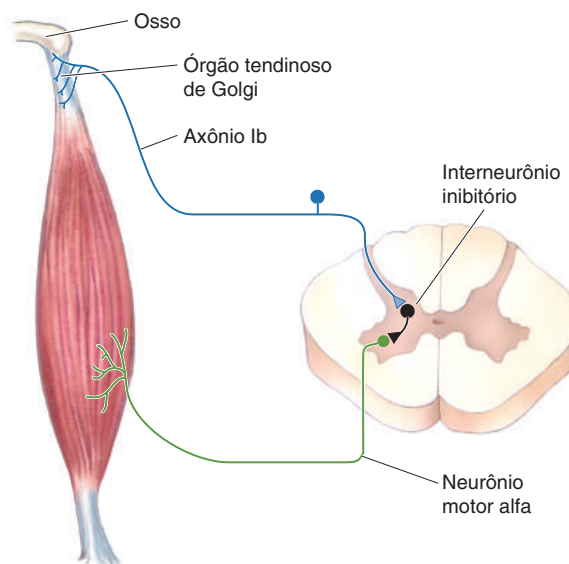
▲ FIGURA 13.22
Órgão tendinoso de Golgi.



▲ FIGURA 13.23

A organização dos proprioceptores musculares. (a) Os fusos musculares estão dispostos em paralelo em relação às fibras extrafusais; os órgãos tendinosos de Golgi estão em série entre as fibras musculares e seus pontos de ligação. (b) Os órgãos tendinosos de Golgi respondem ao aumento da tensão sobre o músculo e transmitem essa informação à medula espinal através de aferentes sensoriais Ib. Visto que, neste exemplo, o músculo ativado não apresenta alteração do comprimento, os aferentes Ia permanecem silenciosos.

► **FIGURA 13.24**
Circuito do órgão tendinoso de Golgi. O axônio Ib do órgão tendinoso de Golgi excita um interneurônio inibitório, que inibe os neurônios motores alfa do mesmo músculo.



Os axônios Ib entram na medula espinhal, ramificam-se repetidamente e fazem sinapse em interneurônios especiais, chamados de *interneurônios inibitórios Ib*, no corno ventral. Os interneurônios Ib também recebem conexões de outros receptores sensoriais e de vias descendentes. Alguns dos interneurônios Ib formam conexões inibitórias com os neurônios motores alfa que inervam o mesmo músculo (Figura 13.24). Esta é a base para outro reflexo espinhal. Em circunstâncias extremas, este arco reflexo Ib pode proteger o músculo de ser sobrecarregado. No entanto, sua função normal é a de regular a tensão muscular dentro de uma faixa ideal. À medida que a tensão muscular aumenta, a inibição do neurônio motor alfa diminui a contração muscular; à medida que a tensão do músculo diminui, a inibição do neurônio motor alfa diminui, e a contração muscular aumenta. Acredita-se que esse tipo de retroalimentação proprioceptiva seja particularmente importante para a execução de atos motores finos, como a manipulação de objetos frágeis, que requer uma preensão estável, porém não muito forte.

Propriocepção das Articulações. Temos focado os receptores proprioceptivos que estão envolvidos no controle reflexo dos neurônios motores espinhais. No entanto, além dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi, vários axônios proprioceptivos estão presentes nos tecidos conectivos das articulações, principalmente no tecido fibroso que envolve as articulações (cápsulas articulares) e os ligamentos. Esses axônios mecanossensíveis respondem a mudanças de ângulo, direção e velocidade de movimento em uma articulação. A maioria se adapta rapidamente, isto é, a informação sensorial sobre uma articulação em *movimento* é grande, mas poucos são os neurônios que codificam a posição *parada* de uma articulação. Mesmo assim, temos muito boa capacidade para julgar a posição de uma articulação, mesmo com nossos olhos fechados. Parece que as informações dos receptores articulares, dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi e, provavelmente, dos receptores na pele se combinam no SNC para estimar o ângulo da articulação. A remoção de uma fonte de informação pode ser compensada pelas outras. Quando um quadril acometido pela artrite é substituído por aço e plástico, os pacientes ainda podem sentir o ângulo entre a coxa e sua pelve, mesmo que todos os seus mecanorreceptores da articulação do quadril estejam em um frasco de formol.

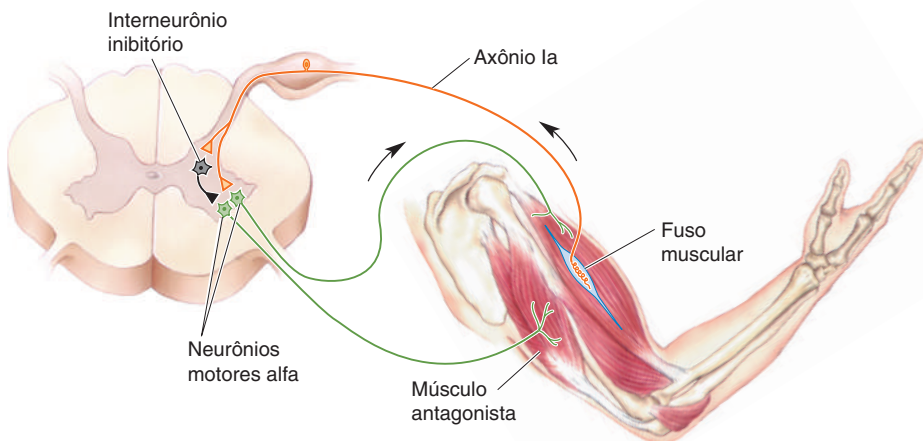
Interneurônios Espinhais

As ações das aferências Ib provenientes de órgãos tendinosos de Golgi sobre os neurônios motores alfa dependem de conexões unicamente *polissinápticas*, todas mediadas por interneurônios espinhais. De fato, a maioria das conexões sobre os neurônios motores alfa se origina de interneurônios da medula espinhal. Os interneurônios espinhais recebem conexões sinápticas de axônios sensoriais primários, de axônios descendentes do encéfalo e de axônios colaterais de neurônios motores inferiores. Os interneurônios estão conectados entre si, de modo que programas motores coordenados podem ser gerados em resposta às várias aferências que a eles se projetam.

Entrada Inibitória. Os interneurônios desempenham um papel essencial na execução apropriada, mesmo dos reflexos mais simples. Considere o reflexo de estiramento, por exemplo. A compensação pelo aumento do comprimento de um conjunto de músculos, como o dos flexores do cotovelo, leva à contração desses flexores via reflexo miotático, mas também requer o relaxamento dos músculos antagonistas, os extensores. Essa contração de um conjunto de músculos acompanhada pelo relaxamento dos músculos antagonistas é chamada de **inibição recíproca**. A importância disso é óbvia. Imagine o quão difícil seria levantar algo por meio da contração do seu bíceps se os seus músculos antagonistas (p. ex., o tríceps) estivessem constantemente em oposição a você. No caso do reflexo miotático, a inibição recíproca se dá por colaterais das vias aferentes Ia que fazem sinapse com interneurônios espinhais inibitórios conectados a neurônios motores alfa dos músculos antagonistas (Figura 13.25).

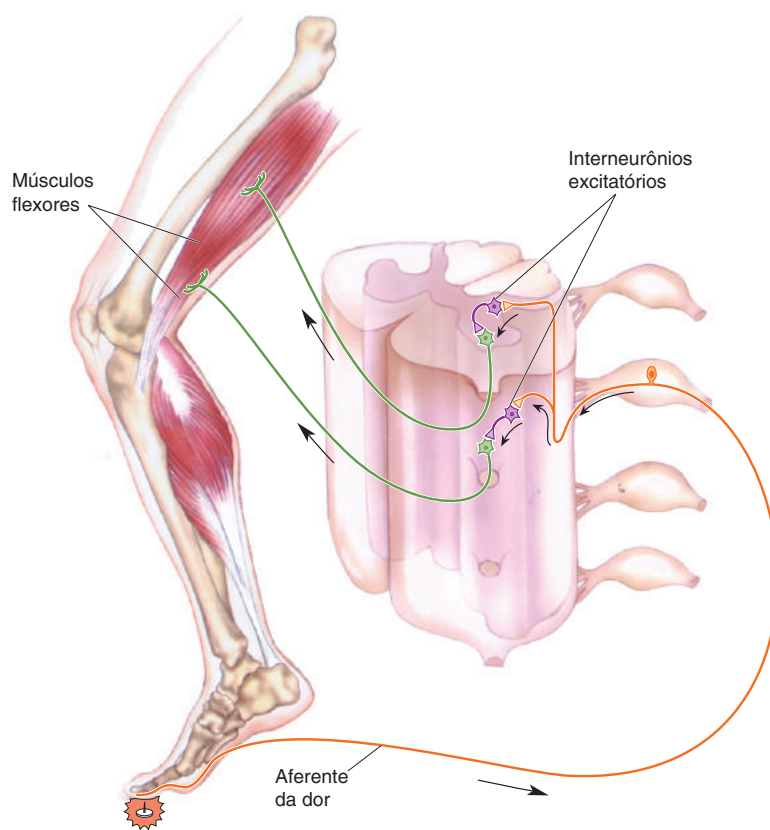
A inibição recíproca também é utilizada pelas vias descendentes do encéfalo para superar a força do reflexo de estiramento. Suponha que os flexores do cotovelo são voluntariamente comandados a se contrair. Pode-se prever que o estiramento resultante dos músculos extensores antagonistas ative o seu arco reflexo de estiramento, o que seria uma forte resistência à flexão da articulação. Contudo, as vias descendentes que ativam os neurônios motores alfa dos flexores também ativam interneurônios, que inibem os neurônios motores alfa dos músculos antagonistas.

Entrada Excitatória. Nem todos os interneurônios são inibitórios. Um exemplo de reflexo mediado em parte por interneurônios excitatórios é o *reflexo flexor*, podendo ser chamado de *reflexo flexor de retirada* (Figura 13.26). Esse é um arco reflexo complexo polissináptico utilizado para afastar o membro de



▲ FIGURA 13.25
Inibição recíproca dos flexores e dos extensores de uma mesma articulação.

► FIGURA 13.26
Circuito do reflexo flexor de retirada.



um estímulo aversivo (como o afastamento de nosso pé de uma tachinha, discutido no Capítulo 3). O reflexo flexor é extremamente específico. A velocidade da retirada depende do quão doloroso é o estímulo. A direção de retirada depende da localização do estímulo. Por exemplo, estímulos quentes aplicados à palma e ao dorso da sua mão desencadeiam retiradas em sentidos opostos (como você esperaria).

O reflexo flexor é muito mais lento do que o reflexo de estiramento, o que indica que uma série de interneurônios intervém entre o estímulo sensorial e o respectivo ato motor. O reflexo flexor é ativado pelos pequenos axônios A δ nociceptivos mielinizados que provocam dor (ver Capítulo 12). As fibras nociceptivas que penetram na medula espinhal se ramificam profusamente e ativam interneurônios em vários segmentos da medula espinhal. Em consequência, essas células excitam os neurônios motores alfa que controlam todos os músculos flexores do membro afetado (e, é claro, interneurônios inibitórios também são recrutados para inibir os neurônios motores alfa que controlam os extensores).

Você está caminhando de pés descalços e pisa em uma tachinha. Graças ao reflexo flexor, você (reflexamente) afasta seu pé. Entretanto, o que aconteceria com o resto do seu corpo se nada mais ocorresse? Provavelmente cairia. Felizmente, um componente adicional do reflexo é recrutado: a ativação dos músculos extensores e a inibição dos flexores *no lado oposto*. Este é chamado de *reflexo extensor cruzado*, utilizado para compensar a carga adicional imposta pela retirada do membro sobre os músculos extensores antigravitacionais da perna oposta (Figura 13.27). Observe que esse é outro exemplo de inibição recíproca, mas, nesse caso, a ativação dos flexores em um lado da medula espinhal é acompanhada pela inibição dos flexores no lado oposto.

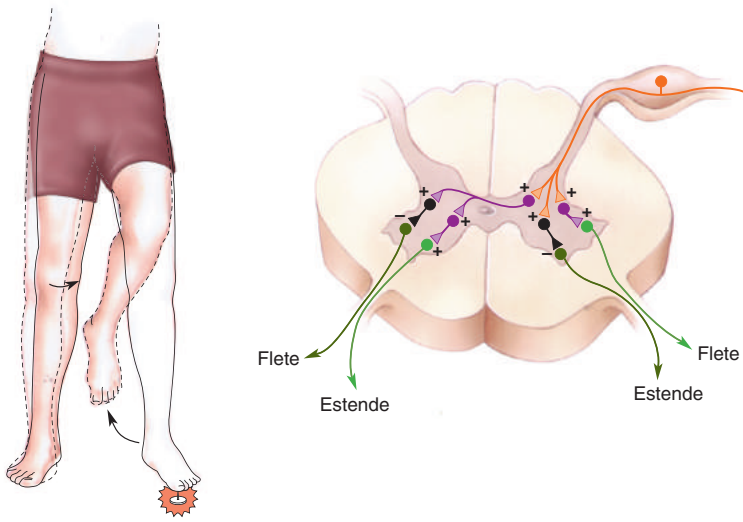


FIGURA 13.27

Circuitaria do reflexo extensor cruzado.

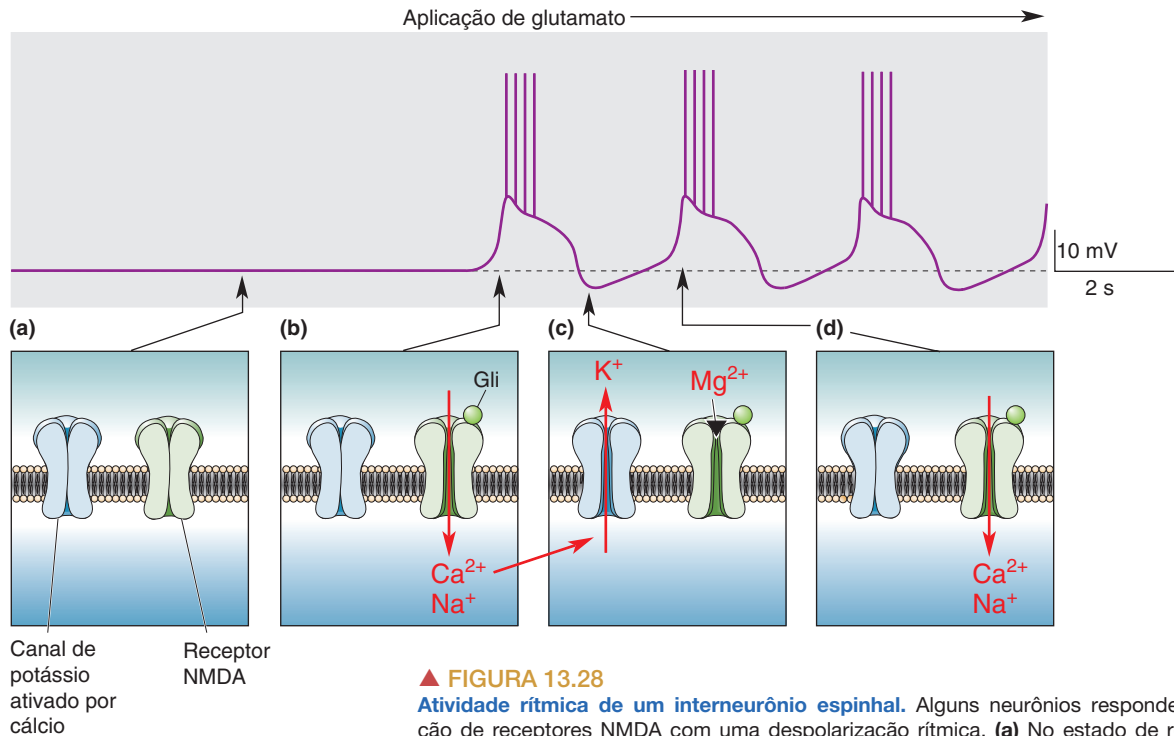
A Geração de Programas Motores Espinhais para a Locomoção

O reflexo extensor cruzado, em que um membro se estende enquanto o outro membro flexiona, parece fornecer os pilares para a locomoção. Quando você caminha, alternadamente flete e estende suas duas pernas. Tudo que falta é um mecanismo para coordenar o tempo dos movimentos. A princípio, esse mecanismo poderia ser provido por uma série de comandos descendentes de neurônios motores superiores. No entanto, como já suspeitávamos a partir de nossas considerações sobre o comportamento de galinhas cujas cabeças foram cortadas, parece provável que esse controle seja exercido pela própria medula espinhal. De fato, uma transecção completa da medula espinhal de gatos no nível médio-torácico mantém os membros posteriores capazes de gerar movimentos coordenados para caminhar. O circuito para o controle da coordenação da marcha deve, portanto, residir dentro da medula espinhal. Em geral, os circuitos que dão origem a atividades motoras rítmicas são chamados de **geradores centrais de padrão**.

Como os circuitos neurais geram padrões rítmicos de atividade? Diferentes circuitos utilizam diferentes mecanismos. Entretanto, os geradores de padrão mais simples são formados por neurônios cujas propriedades de membrana os capacitam com propriedades de marca-passo. Um exemplo interessante vem do trabalho de Sten Grillner e colaboradores, em Estocolmo, Suécia. Com base na suposição de que os geradores centrais de padrão da medula espinhal para locomoção em diferentes espécies são variações de um plano estabelecido em um ancestral comum, Grillner estudou o mecanismo para natação na lampreia, um peixe agnato que evoluiu lentamente ao longo dos últimos 450 milhões de anos. As lampreias nadam ondulando seus corpos alongados. Elas carecem de membros e até mesmo de pares de nadadeiras, mas as contrações rítmicas coordenadas de seus músculos do corpo durante a natação se assemelham aos padrões de contração necessários para os animais terrestres caminharem.

A medula espinhal da lampreia pode ser dissecada e mantida viva *in vitro* durante vários dias. A estimulação elétrica dos cotos dos axônios descendentes do encéfalo pode gerar atividade alternada rítmica na medula espinhal, mimetizando aquela que ocorre durante a natação. Em uma importante série de experimentos, Grillner mostrou que a ativação dos receptores NMDA em interneurônios espinhais foi o suficiente para gerar esta atividade locomotora.

Lembre-se, do Capítulo 6, que os receptores NMDA são canais iônicos dependentes de glutamato com duas propriedades peculiares: (1) permitem um



▲ FIGURA 13.28

Atividade rítmica de um interneurônio espinhal. Alguns neurônios respondem à ativação de receptores NMDA com uma despolarização rítmica. **(a)** No estado de repouso, os canais dos receptores NMDA e os canais de potássio ativados por cálcio estão fechados. **(b)** O glutamato leva à abertura dos receptores NMDA, à entrada de Ca^{2+} na célula e à despolarização da membrana da célula. **(c)** O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular abre os canais de potássio ativados por Ca^{2+} . Os íons K^+ saem do neurônio, hiperpolarizando a membrana. A hiperpolarização permite que o Mg^{2+} entre e bloqueie o canal NMDA, parando o fluxo de Ca^{2+} . **(d)** Quando a $[\text{Ca}^{2+}]$ cai, os canais de potássio fecham, preparando a membrana para uma outra oscilação. (Fonte: adaptada de Wallen e Grillner, 1987.)

maior fluxo de corrente para dentro da célula quando a membrana pós-sináptica é despolarizada, e (2) permitem a entrada de Ca^{2+} , bem como de Na^+ , para dentro da célula. Além de receptores NMDA, os interneurônios espinhais possuem canais de potássio dependentes de Ca^{2+} .

Agora imagine o ciclo que se inicia quando os receptores NMDA são ativados pelo glutamato (Figura 13.28):

1. A membrana despolariza.
2. Na^+ e Ca^{2+} fluem para dentro da célula através dos receptores de NMDA.
3. O Ca^{2+} ativa os canais de potássio.
4. O K^+ flui para fora da célula.
5. A membrana hiperpolariza.
6. O Ca^{2+} para de fluir para dentro da célula.
7. Os canais de potássio fecham.
8. A membrana despolariza e o ciclo se repete.

Não é difícil imaginar como a atividade marca-passo intrínseca de interneurônios espinhais atua como força rítmica propulsora que ativa os neurônios motores que, por sua vez, comandam comportamentos cíclicos, como a marcha. No entanto, os neurônios marca-passo não agem sozinhos na geração de ritmos em vertebrados. Eles fazem parte de circuitos interconectados, e é a combinação de propriedades marca-passo intrínsecas e interconexões sinápticas que produz o ritmo.

Um exemplo de um possível circuito gerador de padrão para a marcha é mostrado na Figura 13.29. De acordo com esse esquema, a marcha inicia quando

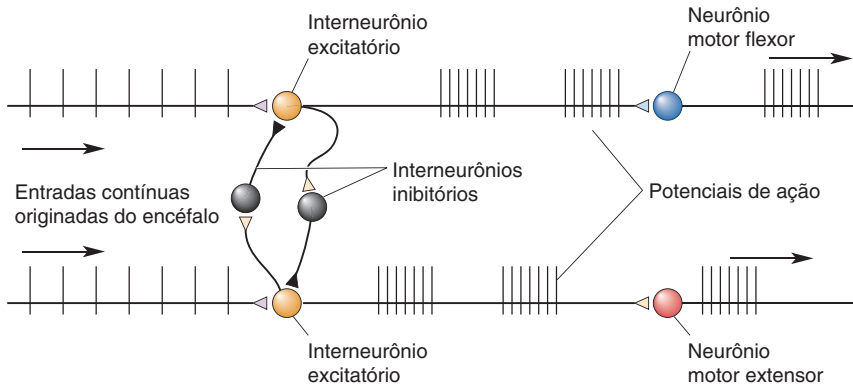


FIGURA 13.29
Um possível circuito para a atividade rítmica alternada.

uma entrada constante de estímulos excita dois interneurônios conectados aos neurônios motores que controlam os flexores e extensores, respectivamente. Os interneurônios respondem a essa entrada contínua de estímulos, gerando rajadas de impulsos (ver Figura 13.28). As atividades dos dois interneurônios alternam-se ao inibirem-se reciprocamente por meio de outros interneurônios, os quais são inibitórios. Assim, uma rajada de atividade em um interneurônio inibe fortemente o outro, e vice-versa. Então, utilizando-se dos circuitos da medula espinhal do reflexo extensor cruzado (ou um circuito similar), os movimentos do membro oposto podem ser coordenados de modo que a flexão de um lado é acompanhada pela extensão no outro. A adição de mais conexões interneuronais entre os segmentos das medulas lombar e cervical poderia explicar o balanço dos braços que acompanha a marcha ou a coordenação de membros superiores e posteriores dos animais de quatro patas.

Estudos em muitas espécies de vertebrados, de lampreias a seres humanos, mostraram que a atividade locomotora na medula espinhal e sua coordenação dependem de múltiplos mecanismos. Tal complexidade não é surpreendente ao considerarmos as exigências sobre o sistema, como, por exemplo, os ajustes necessários quando o pé encontra um obstáculo enquanto caminha, ou as mudanças nos comandos de respostas necessárias para andar para a frente ou para trás ou para ir da marcha para o trote, para a corrida, para o salto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos tirar várias conclusões a partir dessa discussão sobre o controle espinhal dos movimentos. Em primeiro lugar, muito tem se aprendido sobre o movimento e seu controle espinhal a partir de diferentes níveis de análise, desde sua bioquímica e genética até a biofísica e o comportamento. De fato, um completo entendimento, tanto do acoplamento excitação-contração quanto da geração central de padrões, requer conhecimento oriundo de todas as abordagens. Segundo, sensação e movimento são indissociavelmente interligados mesmo nos níveis mais inferiores do sistema neural motor. O funcionamento normal do neurônio motor alfa depende da retroalimentação direta dos próprios músculos e de informações indiretas dos tendões, das articulações e da pele. Terceiro, a medula espinhal contém uma intrincada rede de circuitos para o controle dos movimentos, sendo muito mais do que um condutor de informações sensoriais e motoras somáticas.

Evidentemente, padrões complexos e coordenados de atividade podem ser acionados nesses circuitos espinais por sinais descendentes relativamente simples. Isso leva à pergunta de qual é, precisamente, a contribuição dos neurônios motores superiores para o controle motor – o assunto do próximo capítulo.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

sistema motor (p. 454)

O Sistema Motor Somático

músculo liso (p. 454)

músculo estriado (p. 454)

músculo cardíaco (p. 454)

músculo esquelético (p. 454)

fibras musculares (p. 455)

sistema motor somático
(p. 455)

flexão (p. 456)

extensão (p. 456)

flexores (p. 456)

sinérgicos (p. 456)

extensores (p. 456)

antagonistas (p. 456)

músculos axiais (p. 456)

músculos proximais (da cintura)
(p. 456)

músculos distais (p. 456)

O Neurônio Motor Inferior

neurônios motores alfa (p. 458)

unidade motora (p. 458)

conjunto de neurônios motores
(p. 459)

unidade motora lenta (p. 461)

unidade motora rápida (p. 461)

Acoplamento Excitação- -Contração

acoplamento excitação-contração
(p. 464)

sarcolema (p. 464)

miofibrilas (p. 464)

retículo sarcoplasmático (p. 465)

túbulos T (p. 465)

sarcômero (p. 466)

filamentos finos (p. 466)

filamentos grossos (p. 466)

miosina (p. 467)

actina (p. 467)

Controle Espinhal das Unidades Motoras

fusos musculares (p. 469)

proprioceptores (p. 469)

propriocepção (p. 469)

reflexo de estiramento (p. 470)

neurônio motor gama (p. 473)

órgão tendinoso de Golgi (p. 475)

inibição recíproca (p. 477)

geradores centrais de padrão
(p. 479)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. O que Sherrington chamou de “via final comum”? Por quê?
2. Defina, em uma frase, a unidade motora. Como ela se diferencia do conjunto de neurônios motores?
3. O que é recrutado primeiro, uma unidade motora rápida ou uma unidade motora lenta? Por quê?
4. Quando e por que ocorre o *rigor mortis*?
5. Seu médico percute o tendão abaixo da patela e sua perna se estende. Qual é a base neural para esse reflexo? Como ele é chamado?
6. Qual é a função do neurônio motor gama?
7. Lenny, um personagem do livro clássico de Steinbeck, *Sobre Ratos e Homens*, amava coelhos, mas, quando os abraçava, apertava-os até morrerem. Que tipo de informação proprioceptiva poderia estar faltando para Lenny?



LEITURAS ADICIONAIS

Kernell D. 2006. *The Motoneuron and its Muscle Fibres*. New York: Oxford University Press.

Lieber RL. 2002. *Skeletal Muscle Structure, Function, and Plasticity*, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Poppele R, Bosco G. 2003. Sophisticated spinal contributions to motor control. *Trends in Neuroscience* 26:269-276.

Schouenborg J, Kiehn O, eds. 2001. The Segerfalk symposium

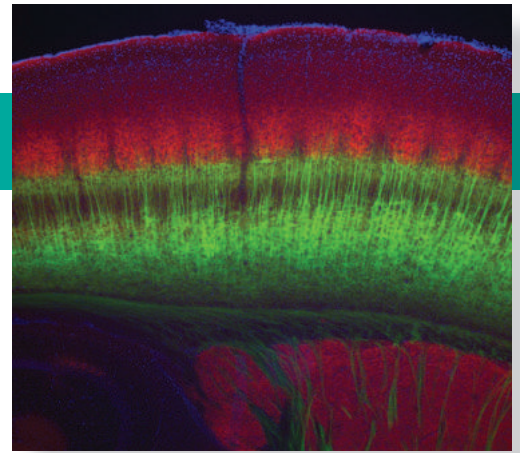
on principles of spinal cord function, plasticity and repair. *Brain Research Reviews* 40:1-329.

Stein PSG, Grillner S, Selverston AI, Stuart DG, eds. 1999. *Neurons, Networks, and Motor Behavior*. Cambridge, MA: MIT Press.

Windhorst U. 2007. Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. *Brain Research Bulletin* 73:155-202.

CAPÍTULO 14

Controle Encefálico do Movimento



INTRODUÇÃO

TRACTOS ESPINHAIS DESCENDENTES

As Vias Laterais

Os Efeitos de Lesões nas Vias Laterais

QUADRO 14.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Paresia, Paralisia, Espasticidade e Babinski

As Vias Ventromediais

Os Tractos Vestibulospinais

O Tracto Tectospinal

Os Tractos Reticulospinais Pontino e Bulbar

O PLANEJAMENTO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX CEREBRAL

O Córtex Motor

As Contribuições dos Córtices Parietal Posterior e Pré-frontal

Correlatos Neurais do Planejamento Motor

QUADRO 14.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Neurofisiologia Comportamental

Neurônios-Espelho

OS NÚCLEOS DA BASE

Anatomia dos Núcleos da Base

Vias Direta e Indireta dos Núcleos da Base

Distúrbios dos Núcleos da Base

QUADRO 14.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Os Neurônios Doentes dos Núcleos da Base Cometem Suicídio?

QUADRO 14.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Destruição e Estimulação: Terapias Úteis para Distúrbios Encefálicos

A INICIAÇÃO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO

A Organização das Entradas e Saídas de M1

A Codificação do Movimento em M1

QUADRO 14.5 A ROTA DA DESCOBERTA: Codificação Distribuída no Colículo Superior, por James T. McIlwain

O Mapa Motor Maleável

O CEREBELO

QUADRO 14.6 DE ESPECIAL INTERESSE: Movimentos Involuntários – Normais e Anormais

A Anatomia do Cerebelo

A Alça Motora Através do Cerebelo Lateral

Programando o Cerebelo

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

No Capítulo 13, discutimos a organização do sistema motor somático periférico: as articulações, os músculos esqueléticos e sua inervação sensorial e motora. Vimos que a via final comum para o comportamento é o neurônio motor alfa, que a atividade dessa célula está sob o controle da retroalimentação sensorial e de interneurônios espinhais e que movimentos reflexos revelam a complexidade desse sistema de controle espinhal. Neste capítulo, estudaremos como o encéfalo influencia a atividade da medula espinhal, visando comandar movimentos voluntários.

O sistema motor central está organizado em níveis hierárquicos de controle, com o prosencéfalo no topo e a medula espinhal na base. É útil pensar nesse controle motor hierárquico como tendo três níveis (Tabela 14.1). O nível mais alto, representado pelas áreas de associação do neocórtex e pelos núcleos da base do prosencéfalo, está envolvido com a *estratégia*: a finalidade do movimento e a estratégia do movimento que melhor atinge essa finalidade. O nível intermediário, representado pelo córtex motor e pelo cerebelo, está relacionado com a *tática*: as sequências de contrações musculares, orientadas no espaço e no tempo, necessárias para atingir, de forma suave e acurada, a meta estratégica. O nível mais baixo, representado pelo tronco encefálico e pela medula espinhal, é relativo à *execução*: ativação do neurônio motor e de conjuntos de interneurônios que geram o movimento direcionado à meta e realizam todo e qualquer ajuste postural necessário.

Para avaliar as diversas contribuições dos três níveis hierárquicos do movimento, considere as ações de um arremessador de beisebol preparando-se para lançar a bola para o rebatedor (Figura 14.1). Com base nas informações visuais, auditivas, somatossensoriais e proprioceptivas, o neocórtex cerebral sabe, com exatidão, a localização do corpo no espaço. Estratégias devem ser delineadas para mover o corpo da posição atual para outra, na qual o lançamento é realizado e o efeito desejado (o movimento de arremesso e o erro do rebatedor) é obtido. São várias as opções de arremesso disponíveis na mente do arremessador – uma bola curva, uma bola rápida, um *slider* (um tipo de efeito), e assim por diante. Essas alternativas são filtradas pelos núcleos da base e de volta ao córtex até que uma decisão final ocorra, baseada, em grande parte, em experiências passadas (p. ex., “Esse rebatedor deu um *home run* na última vez que joguei uma bola rápida”). As áreas motoras do córtex e o cerebelo tomam, então, a decisão tática (arremessar a bola curva) e enviam instruções ao tronco encefálico e à medula espinhal. A ativação de neurônios no tronco e na medula, leva, então, à execução do movimento. A ativação, em tempo apropriado, de neurônios motores na região cervical da medula gera um movimento coordenado do ombro, do cotovelo, do pulso e dos dedos. Simultaneamente, vias de entrada nas regiões torácicas e lombares da medula espinhal, originadas no tronco encefálico, comandam o movimento apropriado das pernas em conjunto a ajustes posturais, impedindo que o arremessador caia durante o lançamento. Além disso, neurônios motores do tronco encefálico são ativados, para manter os olhos do arremessador fixos no receptor, seu alvo, enquanto sua cabeça e corpo se movem.

TABELA 14.1 A Hierarquia do Controle Motor

Nível	Função	Estruturas
Alto	Estratégia	Áreas de associação do neocórtex, núcleos da base
Médio	Tática	Córtex motor, cerebelo
Baixo	Execução	Tronco encefálico, medula espinhal



◀ FIGURA 14.1

As contribuições da hierarquia do comando motor. Quando um arremessador de beisebol planeja quando arremessar uma bola ao rebatedor, primeiro decide qual o arremesso a ser lançado e, então, quando arremessa a bola, ele ativa os três níveis hierárquicos do controle motor.

De acordo com as leis da física, o movimento de uma bola arremessada no espaço é *balístico*, isto é, uma trajetória que não pode ser alterada. O movimento do braço do arremessador, ao lançar a bola, também pode ser descrito como balístico, porque, uma vez iniciado, não pode ser alterado. Esse tipo de movimento voluntário rápido não está sob o mesmo tipo de controle sensorial por retroalimentação que regula reflexos posturais antigravitacionais (ver Capítulo 13). A razão é simples: o movimento é muito rápido para ser ajustado por retroalimentação sensorial. Esse movimento, porém, não ocorre na ausência de informação sensorial. A informação sensorial *prévia* ao início do movimento foi crucial para decidir quando iniciar o arremesso, para determinar as posições iniciais dos membros e do tronco e para antecipar qualquer alteração na resistência durante o lançamento. E a informação sensorial *durante* o movimento também é importante, não necessariamente para o movimento em questão, mas para melhorar movimentos similares subsequentes.

O funcionamento adequado de cada nível da hierarquia do controle motor depende tanto da informação sensorial que o sistema motor central poderia ser considerado, de fato, um *sistema sensório-motor*. No nível mais alto, a informação sensorial gera uma imagem mental do corpo e sua relação com o ambiente. No nível intermediário, as decisões táticas baseiam-se nas memórias das informações sensoriais de movimentos passados. No nível mais baixo, a retroalimentação sensorial é utilizada para manter a postura, o comprimento e a tensão muscular, antes e após cada movimento voluntário.

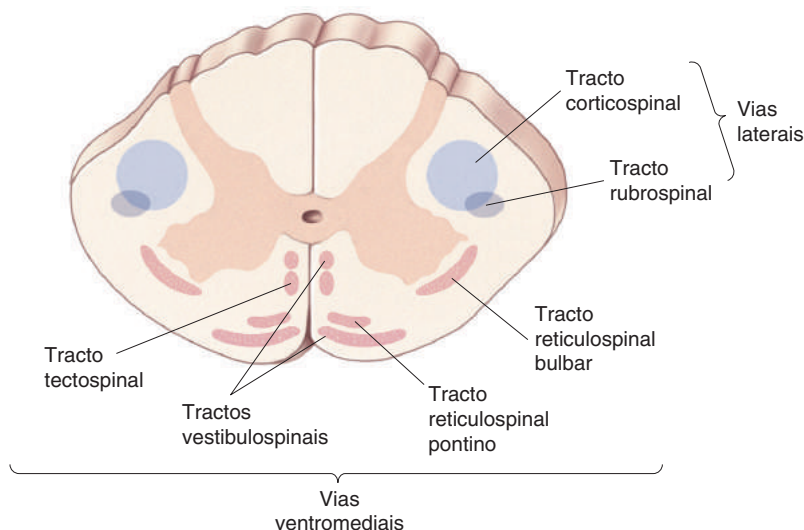
Neste capítulo, investigaremos essa hierarquia do controle motor e como cada nível contribui para o controle do sistema motor somático periférico. Começaremos analisando as vias que trazem informações para os neurônios motores espinhais. Então, subiremos aos níveis mais altos da hierarquia motora e, assim, ajustaremos as peças do quebra-cabeça que integra os diferentes níveis. Ao longo desse estudo, descreveremos como patologias em determinadas partes do sistema motor levam a distúrbios específicos do movimento.

TRACTOS ESPINHAIS DESCENDENTES

Como o encéfalo se comunica com os motoneurônios da medula espinhal? Axônios descem desde o encéfalo ao longo da medula espinhal, através de dois grupos principais de vias, mostrados na Figura 14.2. Uma dessas vias é a coluna lateral da medula e a outra é a coluna ventromedial. Lembre-se dessa regra de ouro: as **vias laterais** estão envolvidas no movimento voluntário da musculatura distal e estão sob controle cortical direto; as **vias ventromediais** estão envolvidas no controle da postura e da locomoção e estão sob o controle do tronco encefálico.

► FIGURA 14.2

Os tractos descendentes da medula espinhal. As vias laterais consistem nos tractos corticospinal e rubrospinal e controlam os movimentos voluntários da musculatura distal. As vias ventromediais consistem nos tractos reticulospinais bulbar e pontino, vestibulospinais e tectospinal e controlam os músculos posturais.

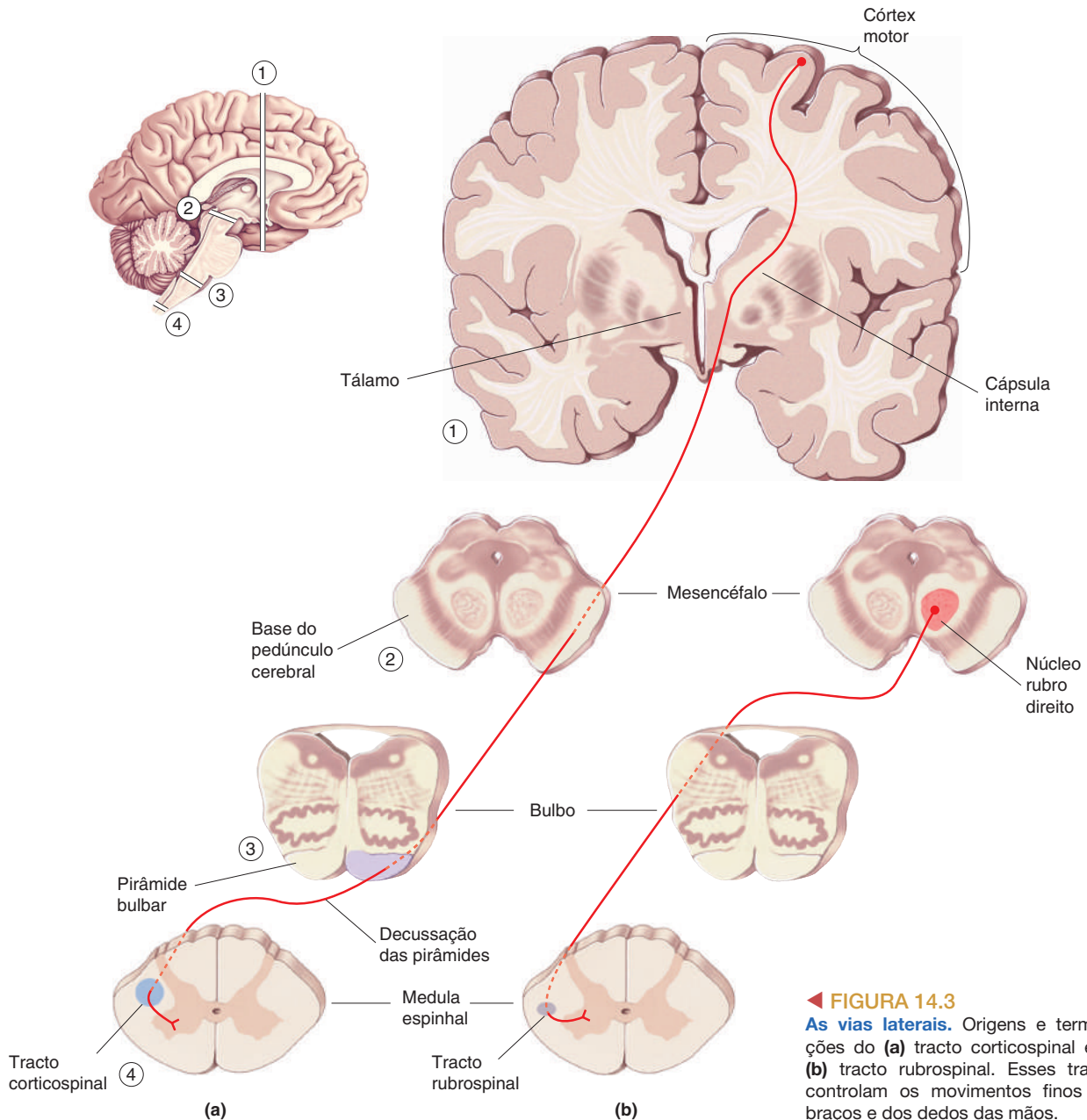


As Vias Laterais

O componente mais importante das vias laterais é o **tracto corticospinal** (Figura 14.3a). Originado no neocórtex, é o mais longo e um dos maiores tractos do sistema nervoso central (SNC) – 10^6 axônios em seres humanos. Dois terços dos axônios desse tracto têm origem nas áreas 4 e 6 do lobo frontal, denominado coletivamente de **córtex motor**. A maioria dos axônios remanescentes no tracto corticospinal deriva de áreas somatossensoriais do lobo parietal e serve para regular o fluxo de informação somatossensorial ao encéfalo (ver Capítulo 12). Os axônios oriundos do córtex passam através da cápsula interna, fazendo uma ponte entre o telencéfalo e o tálamo, cruzam a base do *pedúnculo cerebral*, uma grande coleção de axônios no mesencéfalo, e, então, passam através da ponte e se reúnem para formar um tracto na base do bulbo. O tracto forma uma protuberância, chamada de *pirâmide bulbar*, que passa sobre a superfície ventral bulbar. Quando seccionado, a secção transversal tem aspecto aproximadamente triangular, razão pela qual é chamado de **tracto piramidal**.

Na junção do bulbo com a medula, o tracto piramidal cruza, ou decussa, na decussação das pirâmides. Isso significa que o córtex motor *direito* comanda diretamente o movimento do lado *esquerdo* do corpo e o córtex motor *esquerdo* controla os músculos do lado *direito*. À medida que os axônios vão cruzando, eles se reúnem na coluna lateral da medula e constituem o tracto corticospinal lateral. Os axônios do tracto corticospinal terminam na região dorsolateral dos cornos ventrais e na substância cinzenta intermediária, onde se encontram neurônios motores e interneurônios que controlam os músculos distais, particularmente os flexores (ver Capítulo 13).

Um componente bem menor das vias laterais é o **tracto rubrospinal**, que se origina no **núcleo rubro** do mesencéfalo, assim denominado devido à sua tonalidade rósea em um encéfalo recém-dissecado (do latim, *rubro* [vermelho]). Os axônios do núcleo rubro decussam logo adiante, na ponte, e se reúnem com aqueles do tracto corticospinal na coluna lateral da medula (Figura 14.3b). A principal origem de aferências ao núcleo rubro é a região do córtex frontal, que também contribui para o tracto corticospinal. De fato, parece que, ao longo da evolução dos primatas, esta via corticorubrospinal indireta foi, de maneira importante, substituída pela via corticospinal direta. Assim, enquanto o tracto rubrospinal contribui significativamente para o controle motor em várias espécies de mamíferos, parece estar reduzido em seres humanos, com a maior parte de suas funções subordinada ao tracto corticospinal.



◀ FIGURA 14.3

As vias laterais. Origens e terminações do (a) tracto corticospinal e do (b) tracto rubrospinal. Esses tractos controlam os movimentos finos dos braços e dos dedos das mãos.

Os Efeitos de Lesões nas Vias Laterais. No final da década de 1960, Donald Lawrence e Hans Kuypers lançaram as bases para a visão moderna das funções das vias laterais. Lesões experimentais em ambos os tractos, cortico e rubrospinal, em macacos fizeram esses animais ficarem incapazes de realizar movimentos fracionados dos braços e das mãos; ou seja, eles não podiam mover seus ombros, cotovelos, pulsos e dedos independentemente. Por exemplo, eles podiam agarrar objetos com suas mãos, porém somente quando utilizavam todos os dedos de uma vez só. Os movimentos voluntários também eram mais lentos e menos acurados. Apesar disso, os animais conseguiam sentar em posição ereta e ficar de pé com uma postura normal. Por analogia, um ser humano com lesão na via lateral seria capaz de ficar de pé na posição de arremessador, mas seria incapaz de segurar a bola corretamente e jogá-la com precisão.



QUADRO 14.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Paresia, Paralisia, Espasticidade e Babinski

Os componentes neurais do sistema motor se estendem desde os mais altos pontos do córtex cerebral até os mais distantes terminais dos axônios motores que inervam os músculos. Seu descomunal tamanho faz o sistema motor ser vulnerável, de maneira incomum, a doenças e traumas. O local da lesão no sistema motor se reflete nos tipos de déficits sofridos pelo paciente.

Danos às porções inferiores do sistema motor – em neurônios motores alfa ou em seus axônios – levam a consequências facilmente previsíveis. Dano parcial pode causar *paresia* (fraqueza); a secção completa de um nervo motor leva à *paralisia* (perda do movimento) dos músculos afetados e à *arreflexia* (ausência dos reflexos medulares). Os músculos também não apresentam nenhum *tônus* (tensão de repouso); são flácidos e moles. Os neurônios motores danificados perdem a capacidade de exercer sua influência trófica sobre as fibras musculares (ver Capítulo 13). Os músculos *atrofiam* (diminuem de tamanho) drasticamente com o tempo, perdendo de 70 a 80% de sua massa.

Danos às porções superiores do sistema motor – o córtex motor e os vários tractos motores que descem em direção à medula – podem causar um conjunto diferente de problemas motores. Estes são comuns após um acidente vascular encefálico, que danifica regiões do córtex ou do tronco encefálico por privá-las de seu suprimento sanguíneo, ou após uma lesão traumática, como uma facada ou tiro de arma de fogo, ou até mesmo uma doença desmielinizante que danifica axônios (ver Quadro 4.5).

Imediatamente após um dano grave do sistema motor superior, há um período de *choque medular* – redução do

tônus muscular (*hipotonia*), arreflexia e paralisia. A paralisia é chamada de *hemiplegia*, se ocorrer em um lado do corpo, de *paraplegia*, se envolver apenas as pernas, e de *tetraplegia*, se envolver todos os quatro membros. Com a perda da influência encefálica descendente, as funções da medula parecem estar desligadas. Após alguns dias, algumas das funções reflexas misteriosamente reaparecem; isso não é necessariamente um bom sinal. Uma condição chamada de *espasticidade* se instala, muitas vezes, de forma permanente. A espasticidade é caracterizada por um aumento intenso e, por vezes, doloroso do tônus muscular (*hipertonia*) e dos reflexos espinhais (*hiper-reflexia*), em relação ao normal. Reflexos de estiramento hiperativos muitas vezes causam *clono*, ou seja, ciclos rítmicos de contração e relaxamento quando os músculos dos membros são estirados.

Outra indicação de lesão do tracto motor é o *sinal de Babinski*, descrito pelo neurologista francês Joseph Babinski, em 1896. Ao raspar a sola do pé, do calcanhar em direção aos dedos, ocorre a flexão dorsal reflexa do dedão e a abertura em leque dos outros dedos. A resposta normal a esse estímulo, em qualquer ser humano com idade superior a 2 anos, é flexionar os dedos para baixo. Bebês saudáveis também apresentam o sinal de Babinski, provavelmente por não terem seu sistema motor descendente amadurecido.

Ao testar sistematicamente os reflexos, tônus muscular e habilidades motoras corporais, um neurologista competente é capaz de deduzir o local e a gravidade da lesão motora com excelente precisão.

Lesões apenas nos tractos corticospinais de macacos causaram uma deficiência de movimentos tão grave quanto aquela observada após lesões nas colunas laterais. Curiosamente, contudo, muitas funções reapareceram, de forma gradual, ao longo dos meses que se seguiram à cirurgia. De fato, a única deficiência permanente foi fraqueza nos flexores distais e uma incapacidade para mover os dedos individualmente. No entanto, uma lesão subsequente no tracto rubrospinal reverteu completamente essa recuperação. Esses resultados sugerem que, com o passar do tempo, a via corticorubrospinal compensou parcialmente a perda da via corticospinal.

Acidentes vasculares encefálicos que lesionam o córtex motor ou o tracto corticospinal são comuns em seres humanos. Sua consequência imediata pode ser paralisia no lado contralateral, mas uma recuperação considerável dos movimentos voluntários pode ocorrer com o passar do tempo (Quadro 14.1). Como no caso dos macacos lesionados de Lawrence e Kuypers, são os movimentos finos e fracionados dos dedos que têm a menor chance de serem recuperados.

As Vias Ventromediais

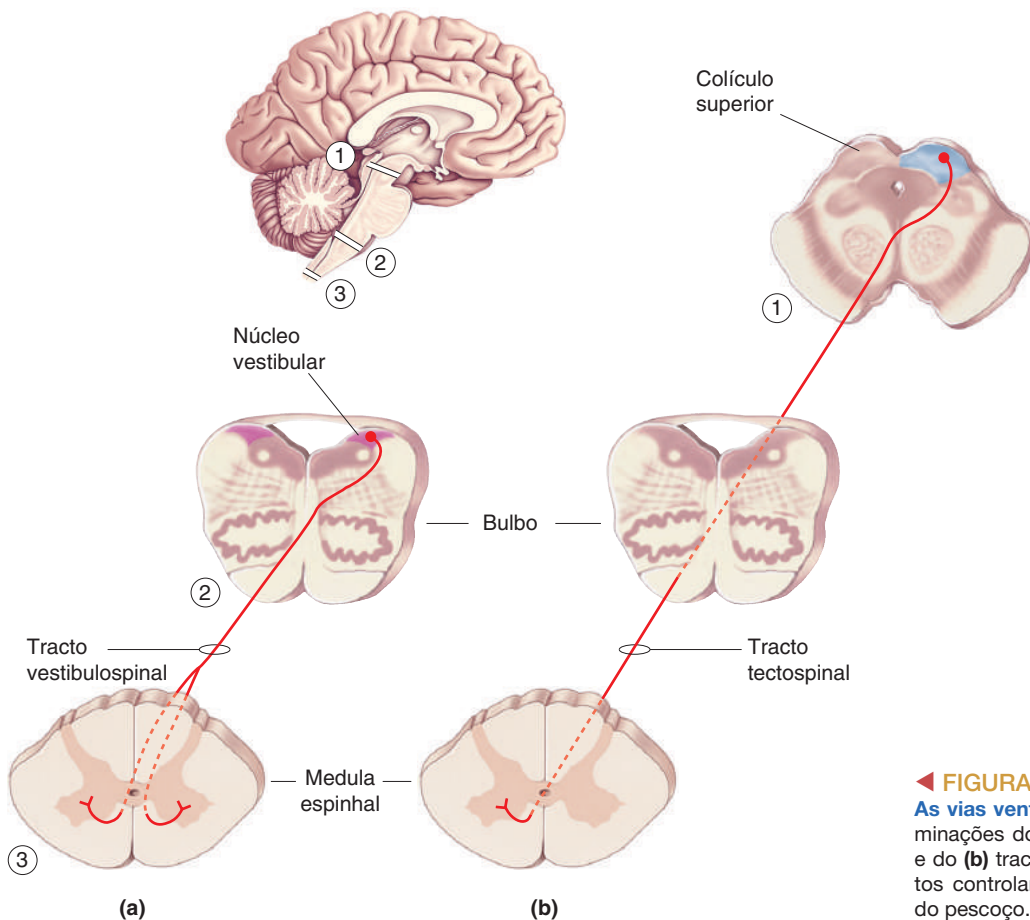
As vias ventromediais possuem quatro tractos descendentes que se originam no tronco encefálico e terminam entre os interneurônios espinhais, controlando os músculos proximais e axiais. São eles: o tracto vestibulospinal, o tracto tectospinal, o tracto reticulospinal pontino e o tracto reticulospinal bulbar. As vias

ventromediais utilizam informações sensoriais sobre equilíbrio, posição corporal e ambiente visual para manter, de forma reflexa, o equilíbrio e a postura corporal.

Os Tractos Vestibulospinais. Os tractos vestibulospinal e tectospinal mantêm o equilíbrio da cabeça sobre os ombros, à medida que o corpo se move no espaço, e a movem em resposta a novos estímulos sensoriais. Os **tractos vestibulospinais** originam-se nos **núcleos vestibulares** do bulbo, que transmitem informações sensoriais do labirinto vestibular no ouvido interno (Figura 14.4a). O **labirinto vestibular** consiste em canais e cavidades no osso temporal, cheios de fluido, os quais estão intimamente associados à cóclea (ver Capítulo 11). O movimento do fluido nesse labirinto, que acompanha o movimento da cabeça, ativa células ciliadas que transmitem sinais para os núcleos vestibulares pelo nervo craniano VIII.

Um dos componentes dos tractos vestibulospinais se projeta bilateralmente para a medula espinhal, ativando os circuitos espinhais cervicais que controlam os músculos do pescoço e das costas, a fim de guiar os movimentos da cabeça. A estabilidade da cabeça é importante, uma vez que ali estão nossos olhos; manter nossos olhos estáveis, mesmo com nosso corpo em movimento, garante que nossa imagem do mundo continue estável. Outro componente dos tractos vestibulospinais se projeta ipsilateralmente para baixo até a medula espinhal lombar. Ele nos ajuda a manter uma postura correta e equilibrada ao ativar os neurônios motores extensores das pernas.

O Tracto Tectospinal. O **tracto tectospinal** origina-se no colículo superior do mesencéfalo, o qual recebe aferências diretas da retina (Figura 14.4b). (Lembre-se,



◀ FIGURA 14.4

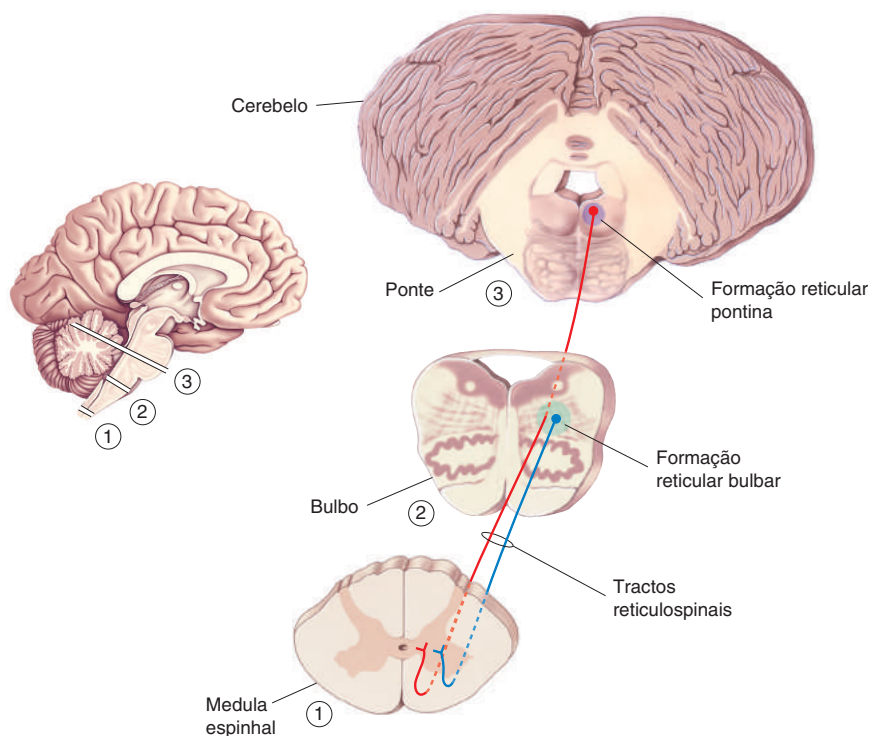
As vias ventromediais. Origens e terminações do (a) tracto vestibulospinal e do (b) tracto tectospinal. Esses tractos controlam a postura da cabeça e do pescoço.

do Capítulo 10, que “tecto óptico” é o outro nome do colículo superior.) Além das aferências da retina, o colículo superior recebe projeções do córtex visual, assim como aferências somatossensoriais e auditivas. Com essas aferências, o colículo superior constrói um mapa do mundo que está a nossa volta. A estimulação em um ponto desse mapa leva a uma resposta de orientação que comanda a cabeça e os olhos a se moverem de modo que o ponto apropriado no espaço é projetado exatamente sobre a fóvea. A ativação do colículo pela imagem de alguém correndo em direção à segunda base, por exemplo, faria o arremessador orientar sua cabeça e seus olhos na direção desse novo e importante estímulo.

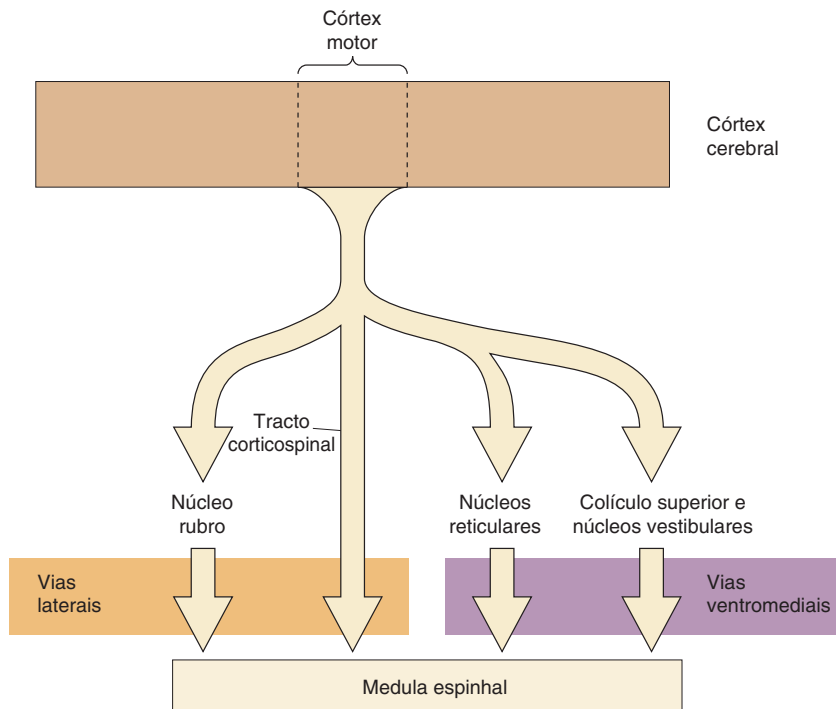
Após deixar o colículo, os axônios do tracto tectospinal rapidamente decussam e projetam-se próximos da linha média para regiões cervicais da medula espinhal, onde ajudam a controlar os músculos do pescoço, de regiões superiores do tronco e dos ombros.

Os Tractos Reticulospinais Pontino e Bulbar. Os tractos reticulospinais originam-se principalmente da **formação reticular** do tronco encefálico, que perpassa longitudinalmente a parte mais interna do tronco encefálico, logo abaixo do aqueduto cerebral e do quarto ventrículo. A formação reticular é uma complexa malha de neurônios e fibras que recebe aferências de várias regiões e participa de muitas funções diferentes. Para os propósitos desta discussão acerca do controle motor, a formação reticular será dividida em duas partes que originarão dois tractos descendentes: o tracto reticulospinal pontino (medial) e o tracto reticulospinal bulbar (lateral) (Figura 14.5).

O **tracto reticulospinal pontino** aumenta os reflexos antigravitacionais da medula. A atividade nessa via facilita os extensores dos membros inferiores e, com isso, ajuda a manter a postura ereta, resistindo aos efeitos da gravidade. Esse tipo de regulação é um componente importante do controle motor. Tenha em mente que, na maior parte do tempo, a atividade dos neurônios do corno ventral mantém, em vez de mudar, o comprimento e a tensão muscular.



► **FIGURA 14.5**
Os tractos reticulospinais pontino (medial) e bulbar (lateral). Esses componentes da via ventromedial controlam a postura do tronco e os músculos antigravitacionais dos membros.



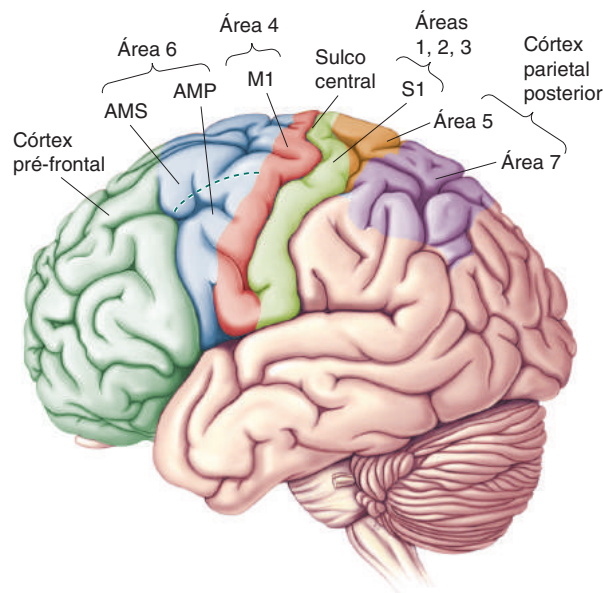
◀ **FIGURA 14.6**
Resumo dos principais tractos espinhais descendentes e suas regiões de origem.

O **tracto reticulospinal bulbar** tem, contudo, o efeito oposto: ele libera os músculos antigravitacionais do controle reflexo. A atividade em ambos os tractos reticulospinais é controlada por sinais descendentes oriundos do córtex. Um fino equilíbrio é necessário entre eles à medida que, por exemplo, o arremessador executa seu movimento, que vai desde estar parado na sua base até realizar o movimento apropriado para o arremesso e, então, arremessar a bola.

A Figura 14.6 nos dá um resumo simples dos principais tractos espinhais descendentes. As vias ventromediais originam-se em diferentes regiões do tronco encefálico e participam principalmente da manutenção da postura e de alguns movimentos reflexos. A iniciação de um movimento balístico voluntário, como lançar uma bola de beisebol, requer instruções que descem do córtex motor pelas vias laterais. O córtex motor ativa diretamente os neurônios motores espinhais e os libera do controle reflexo, comunicando-se com os núcleos das vias ventromediais. Enfocaremos, a seguir, o córtex, uma vez que ele é um ponto-chave para o movimento voluntário e o comportamento.

O PLANEJAMENTO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX CEREBRAL

Embora as áreas corticais 4 e 6 sejam chamadas de *córtex motor*, é importante reconhecer que o controle dos movimentos voluntários engloba quase a totalidade do neocórtex. Um movimento direcionado a um objetivo depende do conhecimento de onde o corpo está no espaço, para onde pretende ir e a escolha de um plano para lá chegar. Uma vez selecionado, o plano precisa ser mantido na memória até o momento apropriado. Por fim, instruções para a implementação do plano devem ser emitidas. Até certo ponto, esses diferentes aspectos do controle motor estão localizados em diferentes regiões do córtex cerebral. Nesta seção, estudaremos algumas das áreas corticais implicadas no planejamento motor. Mais adiante, veremos como um plano se converte em ação.



▲ FIGURA 14.7

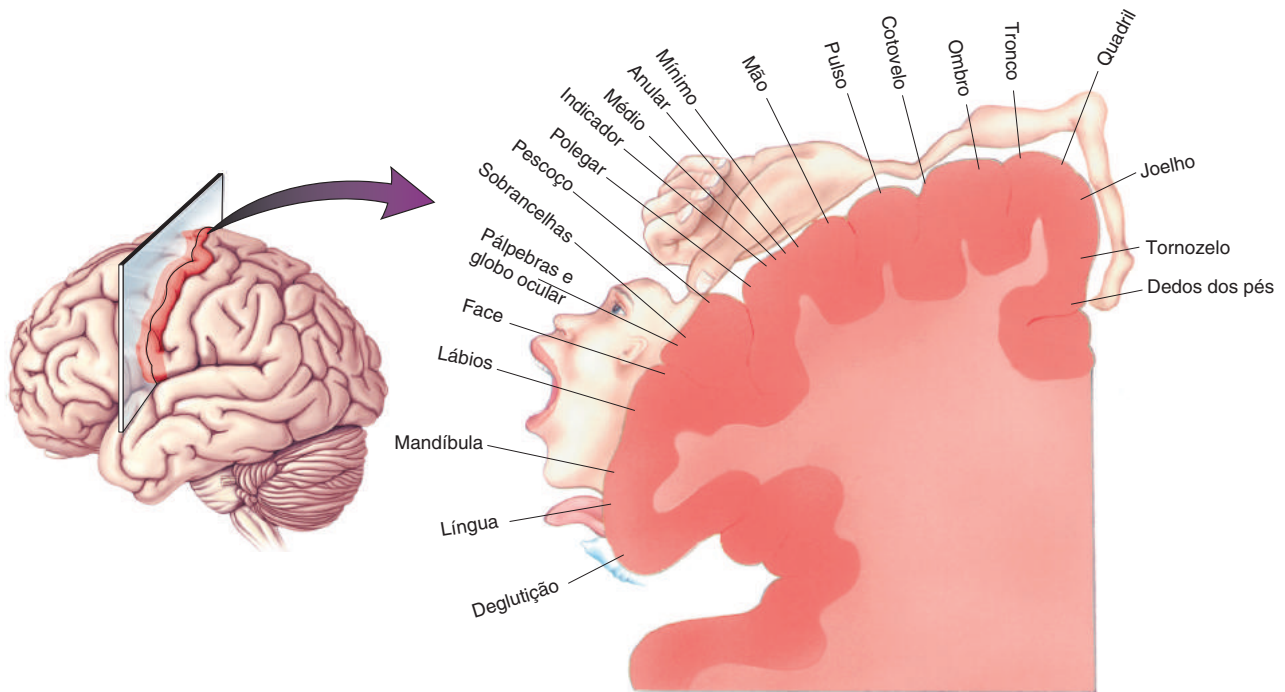
Planejamento e direcionamento dos movimentos voluntários. Essas áreas do neocórtex estão envolvidas no controle dos movimentos voluntários. As áreas 4 e 6 formam o córtex motor.

O Córtex Motor

O córtex motor é uma região circunscrita do lobo frontal. A área 4 situa-se na região anterior ao sulco central, no giro pré-central, e a área 6 situa-se anteriormente à área 4 (Figura 14.7). A demonstração definitiva de que essas áreas constituem o córtex motor em seres humanos veio do trabalho do neurocirurgião canadense Wilder Penfield. Lembre-se, do Capítulo 12, que Penfield estimulava eletricamente o córtex de pacientes que se submetiam a cirurgias para remover pequenas porções do encéfalo que se acreditava estarem induzindo crises epiléticas. A estimulação era feita com o propósito de identificar quais regiões do córtex eram tão importantes que deveriam ser poupadas do bisturi. Durante essas operações, Penfield descobriu que uma estimulação elétrica fraca na área 4, no giro pré-central, desencadeava uma contração dos músculos em uma determinada região do corpo no lado contralateral. Investigações sistemáticas dessa região estabeleceram que há uma organização somatotópica no giro pré-central humano, muito semelhante àquela observada nas áreas somatossensoriais do giro pós-central (Figura 14.8). A área 4 é, atualmente, denominada **córtex motor primário**, ou **M1**.

Os fundamentos para as descobertas de Penfield haviam sido lançados cerca de um século antes por Gustav Fritsch e Eduard Hitzig, os quais, em 1870, mostraram que a estimulação do córtex frontal de cães anestesiados desencadeava movimentos do lado contralateral do corpo (ver Capítulo 1). Alguns anos depois, em torno do começo do século XX, David Ferrier e Charles Sherrington descobriram que a área motora, em primatas, estava no giro pré-central. Comparando a histologia dessa região nos macacos de Sherrington com aquela do encéfalo humano, o neuroanatomista australiano Alfred Walter Campbell concluiu que a área 4 cortical é o próprio córtex motor.

Campbell especulou que a área 6 cortical, rostral à área 4, podia ser uma área especializada em movimentos voluntários finos. Os estudos de Penfield, 50 anos mais tarde, apoiaram a suposição de que essa era uma área motora “superior” em seres humanos, mostrando que a estimulação elétrica da área 6 poderia evocar movimentos complexos de ambos os lados do corpo. Penfield



▲ FIGURA 14.8

Mapa motor somatotópico do giro pré-central humano. A área 4 do giro pré-central também é conhecida como *córtex motor primário (M1)*.

encontrou dois mapas motores somatotopicamente organizados na área 6: um em uma região lateral, que chamou de área **pré-motora (APM)**, e outro em uma região medial, chamada de **área motora suplementar (AMS)** (ver Figura 14.7). Essas duas áreas parecem desempenhar funções similares, mas em grupos diferentes de músculos. Enquanto a AMS envia axônios que inervam diretamente unidades motoras distais, a APM conecta-se principalmente com neurônios reticulospinais que inervam unidades motoras proximais.

As Contribuições dos Córtices Parietal Posterior e Pré-frontal

Lembre-se do jogador de beisebol parado em sua base, preparando-se para lançar a bola. Deve ser evidente que, antes de poder calcular a sequência detalhada de contrações musculares para o arremesso desejado, o arremessador deve ter informações acerca da atual posição de seu corpo no espaço e como esta se relaciona com as posições do rebatedor, com seu bastão, e do receptor, com sua luva. Essa imagem mental do corpo parece ser criada pelas entradas somatossensoriais, proprioceptivas e visuais no córtex parietal posterior.

Duas áreas no córtex parietal posterior são de interesse especial: a área 5, alvo das aferências oriundas das áreas somatossensoriais corticais primárias 3, 1 e 2 (ver Capítulo 12), e a área 7, alvo de áreas corticais visuais de ordem superior, como a área MT (ver Capítulo 10). Lembre-se que seres humanos com lesões nessas áreas do lobo parietal, que podem ocorrer após um acidente vascular encefálico, apresentam anormalidades bizarras da autoimagem corporal e da percepção das relações espaciais. Em sua manifestação mais extrema, o paciente simplesmente ignora o lado do corpo, e todo o resto do mundo, que fica do lado oposto ao da lesão parietal*.

*N. de T. Esse bizarro transtorno é chamado de “síndrome da negligência” (ver Capítulo 21).

Os lobos parietais estão amplamente interconectados com regiões anteriores do lobo frontal que, em seres humanos, se supõe serem importantes para o pensamento abstrato, à capacidade de tomada de decisão e à antecipação das consequências de ações. Essas áreas “pré-frontais”, juntamente ao córtex parietal posterior, representam os níveis superiores da hierarquia do controle motor, onde decisões são tomadas acerca de quais ações realizar e suas possíveis consequências (uma bola em curva que resultará em ponto – um *strike*). Ambos os córtices pré-frontal e parietal enviam axônios que convergem para a área cortical 6. Lembre-se que as áreas 6 e 4 contribuem, em conjunto, com a maioria dos axônios do tracto corticospinal descendente. Assim, a área 6 encontra-se na fronteira onde os sinais que codificam *quais* ações são convertidos em sinais que especificam *como* as ações serão realizadas.

Essa visão geral de planejamento motor de ordem superior ganhou força a partir de uma série de estudos em seres humanos, realizada pelo neurologista dinamarquês Per Roland e colaboradores. Eles utilizaram tomografia por emissão de pósitrons (TEP) para monitorar alterações nos padrões da ativação cortical que acompanham os movimentos voluntários (ver Quadro 7.3). Ao solicitar aos indivíduos participantes que realizassem uma série de movimentos dos dedos apenas de memória, o fluxo sanguíneo aumentava nas seguintes regiões do córtex: áreas somatossensorial e parietal posterior, partes do córtex pré-frontal (área 8), área 6 e área 4. Essas são as mesmas regiões do córtex cerebral que se acreditam ter um papel na geração da intenção de se mover e na conversão dessa intenção em um plano de ação, como discutido anteriormente. É interessante que, quando era solicitado aos participantes que apenas ensaiassem mentalmente o movimento, sem de fato mover os dedos, a área 6 manteve-se ativa, mas a área 4, não.

Correlatos Neuronais do Planejamento Motor

Um trabalho experimental posterior em macacos também reforça a ideia de que a área 6 (APM e AMS) tenha um importante papel no planejamento do movimento, em especial nas sequências de movimentos complexos da musculatura distal. Utilizando um método desenvolvido no final dos 1960 por Edward Evarts, nos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (National Institutes of Health), tem sido possível registrar a atividade de neurônios nas áreas motoras de animais acordados e ativos (Quadro 14.2). Células na AMS geralmente aumentam sua taxa de disparo cerca de um segundo antes da execução de um movimento da mão ou do pulso, consistente com o papel que lhes é proposto no planejamento do movimento (lembre-se dos achados de Roland em seres humanos). Uma característica importante é que essa atividade ocorre em antecipação aos movimentos de *qualquer* uma das mãos, sugerindo que as áreas suplementares dos dois hemisférios estão intimamente interligadas pelo corpo caloso. De fato, tanto em macacos quanto em seres humanos, deficiências nos movimentos, observadas após lesão na AMS de um lado, são particularmente pronunciadas em tarefas que exigem ações coordenadas das duas mãos, como abotoar uma camisa. Em seres humanos, a incapacidade específica para realizar ações motoras complexas (mas não as simples) é chamada de *apraxia*.

Você já deve ter ouvido a expressão “preparar, apontar, fogo!”. A discussão precedente sugere que a prontidão (“preparar”) depende da atividade nos lobos parietal e frontal, em conjunto a contribuições importantes de centros do encéfalo que controlam níveis de atenção e alerta. “Apontar” pode residir nas áreas suplementar e pré-motora, onde estratégias de movimentos são projetadas e mantidas até serem executadas. Um bom exemplo disso é mostrado na Figura 14.9, com base no trabalho de Michael Weinrich e Steven Wise, dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Eles monitoraram o disparo de um neurônio na APM, enquanto um macaco realizava uma tarefa que requeria



QUADRO 14.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Neurofisiologia Comportamental

Mostrar que uma lesão encefálica prejudica o movimento e que a estimulação encefálica provoca movimento não nos diz como o encéfalo o *controla*. Para abordar essa questão, precisamos saber como a atividade dos neurônios é relacionada aos diferentes tipos de movimentos voluntários no organismo intacto. A tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância magnética funcional são extremamente valiosas para mapear a distribuição da atividade no encéfalo, durante a realização de comportamentos, mas elas não têm a resolução para rastrear as alterações, milissegundo a milissegundo, na atividade de cada neurônio. O melhor método para essa finalidade é o registro extracelular, com microeletrodos de metal (ver Quadro 4.1). Entretanto, como isso pode ser feito em animais acordados e ativos?

Esse problema foi resolvido por Edward Evarts e colaboradores, nos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Eles treinaram macacos para desempenhar tarefas fáceis; quando os macacos realizavam as tarefas com sucesso, eram recompensados com um gole de suco de fruta. Por exemplo, para estudar o controle encefálico dos movimentos da mão e do braço, o macaco deveria ser treinado para mover a mão na direção do ponto mais brilhante em uma tela de computador. Apontando para o ponto correto, ganhava suco como recompensa. Após o treinamento, os animais eram anestesiados. Em um procedimento cirúrgico simples, colocava-se em cada macaco um capacete, de forma que um microeletrodo era introduzido no encéfalo através de uma pequena abertura no crânio. Após a recuperação cirúrgica, os animais não apresentavam qualquer

sinal de desconforto, seja pelo capacete ou pela inserção do microeletrodo no encéfalo (lembre-se, do Capítulo 12, que não há nociceptores no encéfalo). Evarts e colaboradores, então, registraram os disparos de células individuais no córtex motor, enquanto os animais realizavam movimentos voluntários. Com esse experimento, é possível se observar como a resposta neuronal se modifica à medida que o animal aponta para diferentes pontos na tela.

Esse é um exemplo do que hoje é chamado de *neurofisiologia comportamental* – o registro da atividade celular no encéfalo de animais acordados e ativos. Alterando tarefas que o animal realiza, o mesmo método pode ser aplicado para a investigação de uma grande variedade de tópicos neurocientíficos, incluindo atenção, percepção, aprendizado e movimento. Alguns tipos de neurocirurgias em seres humanos também são feitas com o paciente acordado, pelo menos durante parte do procedimento. Aplicando-se as técnicas de neurofisiologia comportamental em adultos informados e com seu consentimento, também temos aprendido muito sobre algumas questões fascinantes acerca das capacidades exclusivas de seres humanos.

Em anos recentes, graças ao desenvolvimento técnico, foi possível inserir um grande número de microeletrodos em uma mesma ou em diferentes regiões do encéfalo de um animal e registrar a atividade de dezenas ou até centenas de neurônios simultaneamente. Essa abordagem gera uma grande quantidade de informação sobre a atividade encefálica e sua relação com o comportamento. Compreender essa relação é um dos grandes desafios das neurociências.

um movimento específico do braço em direção a um alvo. Inicialmente, foi dado um *estímulo de instrução* ao macaco, informando-lhe qual seria o alvo (“Prepara, macaco!”), seguido, após um intervalo variável, de um *estímulo de gatilho*, informando ao macaco que ele podia se mover (“Vai, macaco!”). Um desempenho bem-sucedido na tarefa (i.e., aguardar pelo sinal de “vai” e, após, fazer o movimento em direção ao alvo apropriado) era recompensado com um gole de suco. O neurônio na APM começava a disparar se a instrução era mover o braço para a esquerda, e continuava disparando até que o estímulo de gatilho aparecesse e o movimento fosse iniciado. Todavia, se a instrução era mover para a direita, esse neurônio não disparava (presumivelmente outra população de células da APM entrava em atividade nessa condição). Assim, a atividade desse neurônio da APM indicava a direção do próximo movimento e era mantida até o movimento ser realizado. Apesar de ainda não entendermos os detalhes da codificação que ocorre na AMS e na APM, o fato de que neurônios nessas áreas sejam seletivamente ativos bem antes de os movimentos iniciarem é consistente com seu papel no planejamento do movimento.

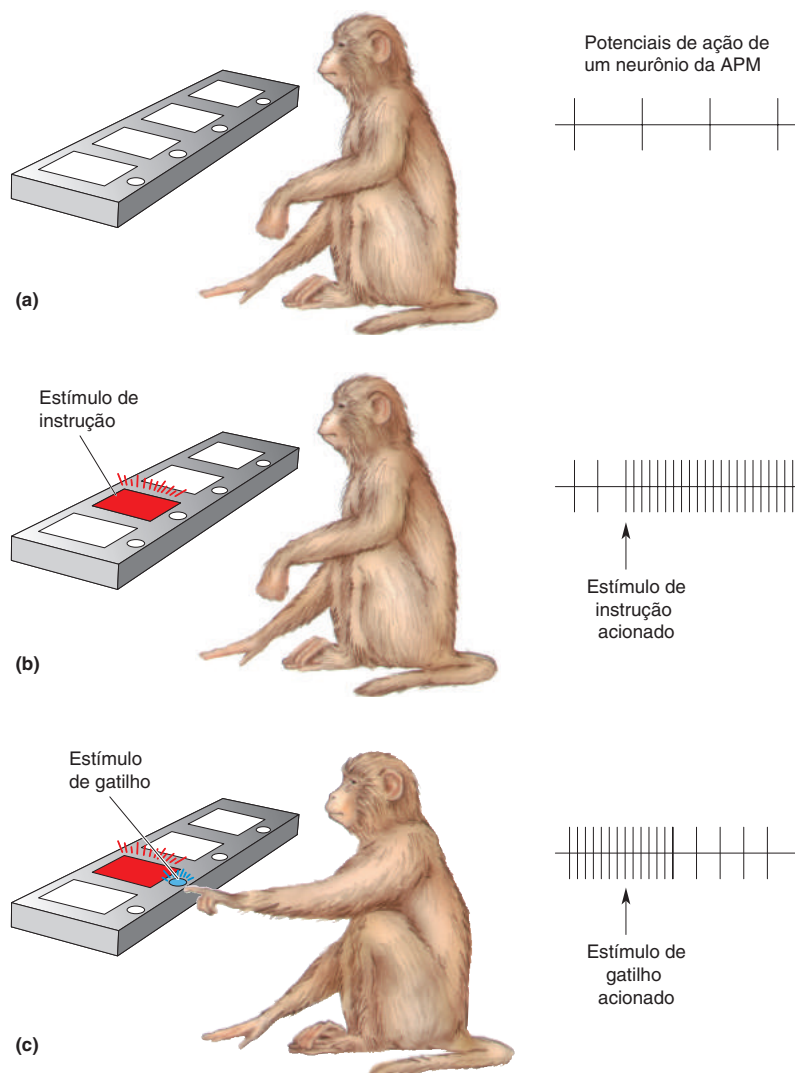
Neurônios-Espelho

Anteriormente, mencionamos que alguns neurônios na área cortical 6 respondem não somente quando os movimentos são executados, mas também quando o mesmo movimento é apenas imaginado, ou seja, mentalmente ensaiado.

► FIGURA 14.9

Disparo de um neurônio na área pré-motora antes de um movimento.

(a) *Preparar*: um macaco senta em frente a um painel com luzes. A tarefa é esperar por um estímulo que representa uma instrução sobre o movimento necessário para receber suco como recompensa e, então, realizar o movimento quando um estímulo de gatilho for emitido. A atividade de um neurônio na APM é registrada durante a tarefa. (b) *Apontar*: o estímulo de instrução (um dos quadrados com luz vermelha) ocorre no momento indicado pela seta para cima, resultando no disparo do neurônio na APM. (c) *Fogo (vai)*: um estímulo de gatilho (luz azul em um dos botões) diz ao macaco quando e para onde ir. Logo após o movimento ser iniciado, a célula na APM cessa seus disparos. (Fonte: adaptada de Weinrich e Wise, 1982.)



É notável que alguns neurônios em áreas corticais motoras disparam não só quando o macaco faz, ele próprio, um movimento específico, mas também quando simplesmente observa outro macaco, ou mesmo um ser humano, fazer o mesmo tipo de movimento (Figura 14.10). Estas células foram chamadas de **neurônios-espelho** por Giacomo Rizzolatti e colaboradores quando descobertas na APM de macacos, na Universidade de Parma, no início da década de 1990. Os neurônios-espelho parecem representar determinados atos motores, como alcançar, agarrar, segurar ou movimentar objetos, independentemente de o macaco realizar o ato ou simplesmente observar outros agindo. Cada célula tem preferências muito específicas de movimentos. Um neurônio-espelho que responde quando o “seu” macaco agarra um petisco também responderá à visão de outro macaco, agarrando um petisco de forma semelhante, o que não ocorre quando os macacos abanam sua mão. Muitos neurônios-espelho respondem aos sons típicos produzidos por outro macaco durante uma ação específica (p. ex., ao abrir um amendoim), da mesma maneira que respondem à visão desse movimento. Em geral, os neurônios-espelho parecem codificar os objetivos específicos de atos motores, em vez de determinados estímulos sensoriais.

É muito provável que seres humanos também possuam neurônios-espelho na APM e em outras áreas corticais, embora as evidências, principalmente a

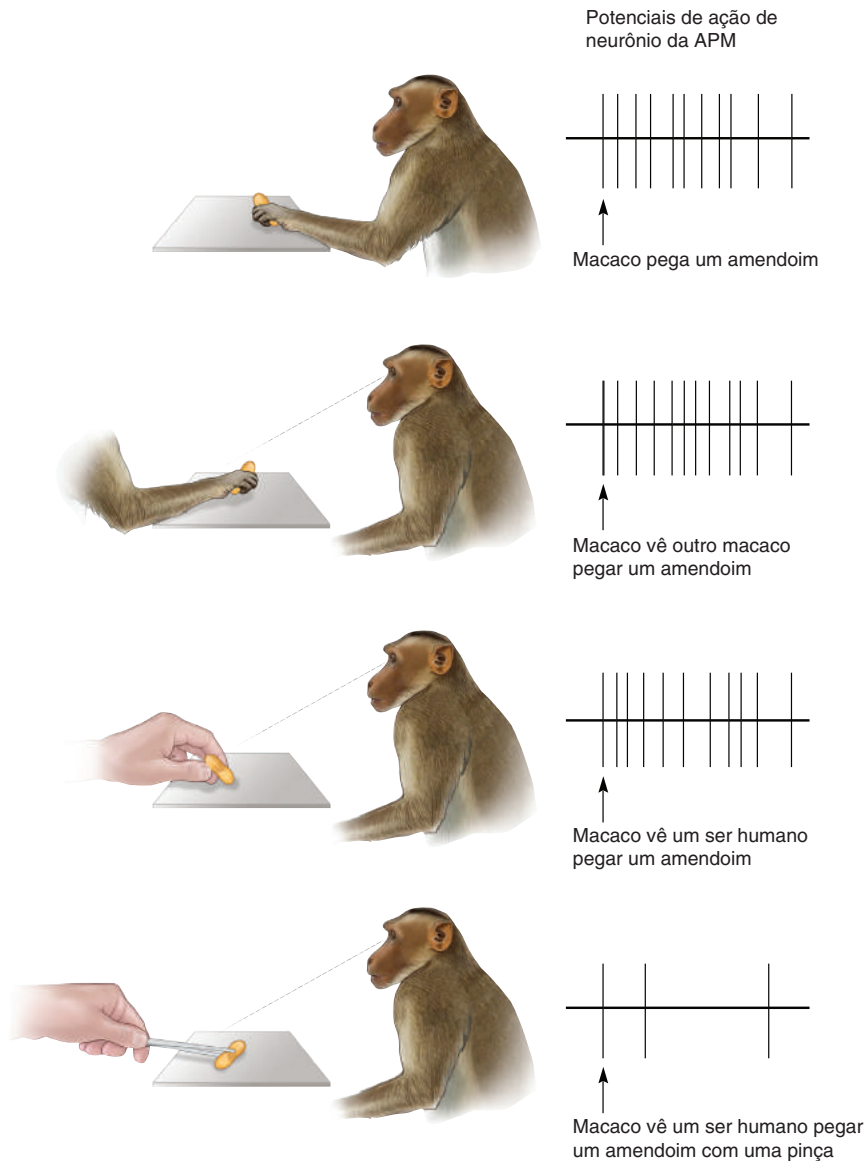


FIGURA 14.10

Descarga de um neurônio-espelho.

(a) Um neurônio-espelho da APM dispara potenciais de ação quando um macaco pega um amendoim. (b) O mesmo neurônio-espelho dispara quando o macaco vê outro macaco pegar um amendoim. (c) O neurônio também dispara quando o macaco vê um ser humano pegar um amendoim. (d) Quando o ser humano pega um amendoim usando uma pinça, o neurônio-espelho não é ativado. (Fonte: adaptada de Rizzolatti et al., 1996.)

partir de estudos com ressonância magnética funcional (fMRI) (ver Quadros 7.2 e 7.3), ainda sejam indiretas.

Os neurônios-espelho devem fazer parte de um extenso sistema encefálico para a compreensão das ações e até mesmo das intenções dos outros. É uma hipótese interessante e atraente, além de indicar que usamos os mesmos circuitos motores, tanto para o planejamento de nossos próprios movimentos como para a compreensão das ações e metas dos outros. Quando um arremessador vê outro arremessador atirar uma bola, o primeiro arremessador pode ativar os mesmos neurônios de planejamento motor que lhe permitem jogar sua própria bola. Em certo sentido, ele pode experienciar a ação do outro arremessador ao executar o seu próprio programa neural para o mesmo tipo de ação. Versões mais amplas sobre essa hipótese sugerem que os neurônios-espelho também são responsáveis por nossa capacidade de ler as emoções e sensações dos outros e ter empatia. Alguns pesquisadores têm sugerido que neurônios-espelho disfuncionais são responsáveis por certas características de autismo, como a incapacidade de entender pensamentos, intenções, sentimentos e ideias de outros

(ver Quadro 23.4). Por mais intrigantes que sejam as hipóteses sobre as funções de neurônios-espelho, ainda há poucas evidências que as comprovem. À medida que os métodos diretos de registro de neurônios humanos se aprimorarem, será fascinante testar essas ideias diretamente.

Agora, consideraremos novamente o nosso arremessador de beisebol em pé sobre sua base. Ele tomou a decisão de lançar uma bola em curva, mas o rebatedor sai abruptamente da base principal para ajustar seu capacete. O arremessador fica imóvel na sua base, com os músculos tensos. Ele sabe que o rebatedor voltará e, então, espera. O arremessador está, portanto, na posição “apontar”. Uma seleta população de neurônios nos córtices pré-motor e motor suplementar (as células que estão planejando a sequência de movimento da bola curva) está disparando, antecipando o lançamento. Assim que o rebatedor volta para sua posição, um comando “vai!”, gerado internamente, é emitido. Esse comando parece ser implementado com a participação de importantes aferências *subcorticais* para a área 6, assunto que discutiremos na próxima seção. Mais adiante, examinaremos a origem do comando “vai” no córtex motor primário.

OS NÚCLEOS DA BASE

A principal aferência subcortical para a área 6 origina-se em um núcleo do tálamo dorsal, o **núcleo ventrolateral (VL)**. A aferência para essa parte do VL, chamada de *VLo*, surge dos **núcleos da base**, nas profundezas do telencéfalo. Os núcleos da base, por sua vez, são alvo do córtex cerebral, particularmente dos córtices frontal, pré-frontal e parietal. Assim, temos uma alça em que a informação cicla do córtex aos núcleos da base e ao tálamo e de volta para o córtex, em especial para a AMS (Figura 14.11). Uma das funções dessa alça parece ser a de seleção e iniciação de movimentos originados da nossa vontade.

Anatomia dos Núcleos da Base

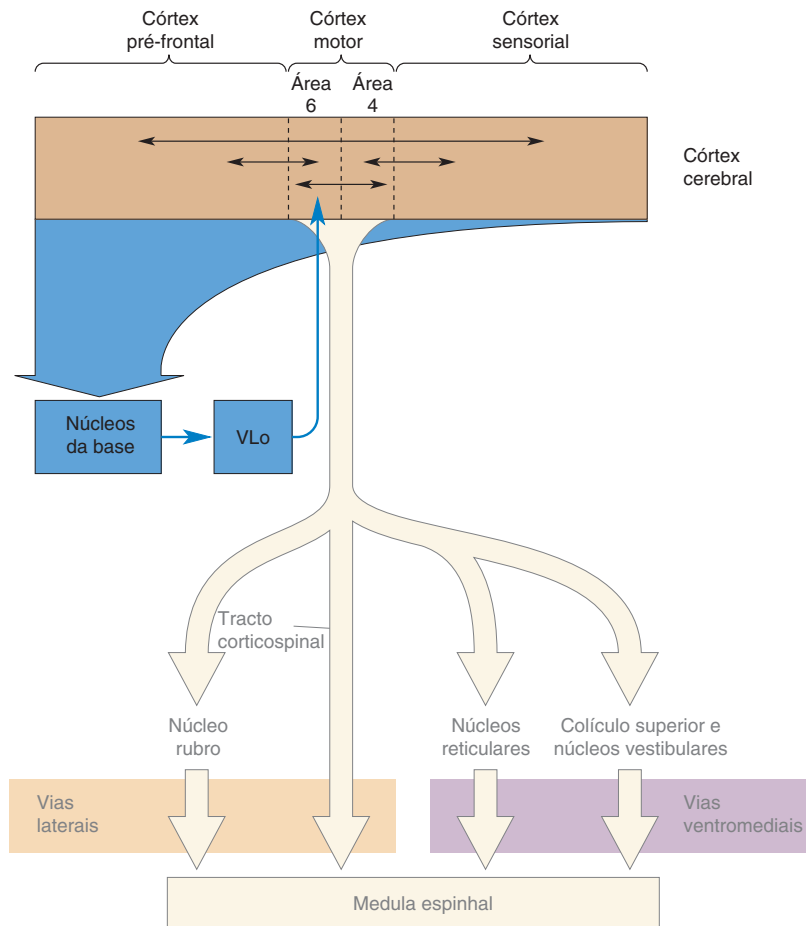
Os núcleos da base consistem em **núcleo caudado**, **putâmen**, **globo pálido** (formado pelo segmento interno, GPi, e segmento externo, GPe) e o **núcleo subtalâmico**. Além disso, podemos adicionar a **substância nigra**, uma estrutura mesencefálica conectada reciprocamente aos núcleos da base situados no prosencéfalo (Figura 14.12). O caudado e o putâmen, em conjunto, são chamados de **estriado**, que é alvo das aferências aos núcleos da base de origem cortical. Do globo pálido se originam as eferências ao tálamo. As outras estruturas participam em várias alças colaterais que modulam a via direta:

Córtex → Estriado → GPi → VLo → Córtex (AMS)

Ao microscópio, os neurônios do estriado parecem estar dispersos aleatoriamente, sem uma ordem aparente, como observada nas camadas corticais. Contudo, essa aparência simples esconde um grau de complexidade na organização dos núcleos da base, a qual compreendemos apenas parcialmente. Parece que os núcleos da base participam de um grande número de circuitos paralelos, sendo apenas alguns poucos de função estritamente motora. Outros circuitos estão envolvidos em certos aspectos da memória e da função cognitiva. Explicaremos de forma concisa a função motora dos núcleos da base, simplificando esta região bastante complexa e pouco compreendida do encéfalo.

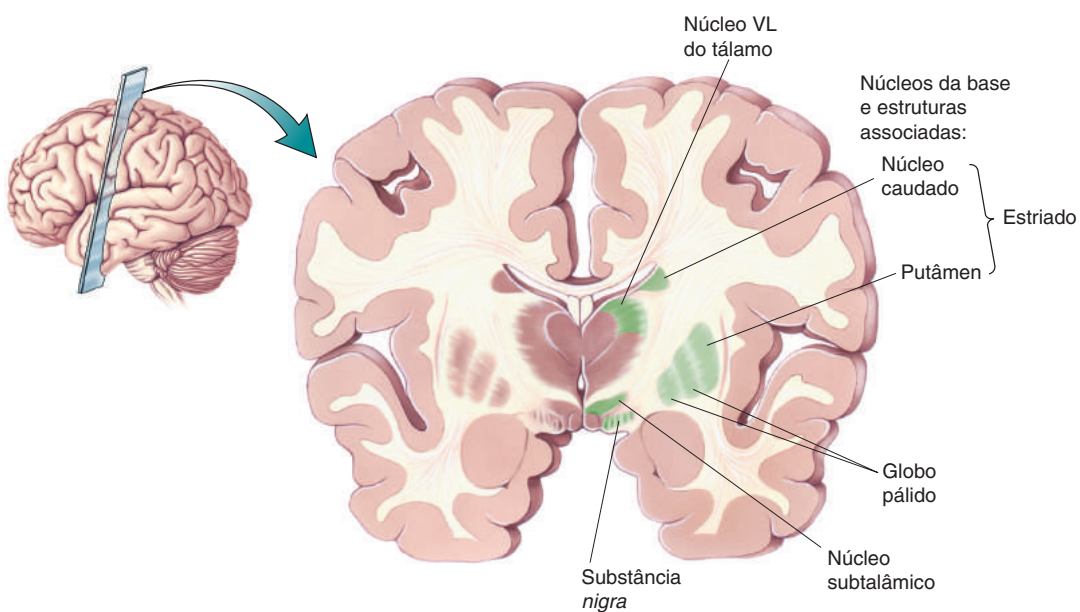
Vias Direta e Indireta dos Núcleos da Base

A alça motora através dos núcleos da base se origina a partir de conexões excitatórias do córtex. Na *via direta*, as sinapses das células corticais excitam células no putâmen, que fazem sinapses inibitórias em neurônios no globo pálido,



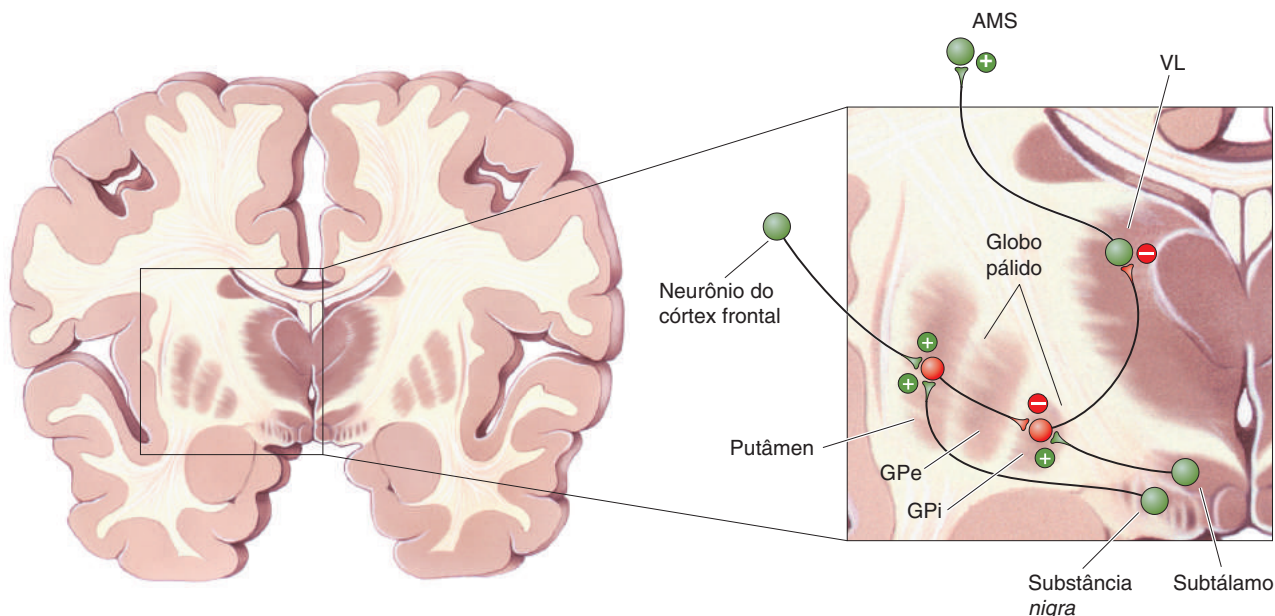
◀ FIGURA 14.11

Resumo da alça motora a partir do córtex até os núcleos da base, daí para o tálamo e de volta para a área 6.



▲ FIGURA 14.12

Os núcleos da base e estruturas associadas.



▲ FIGURA 14.13

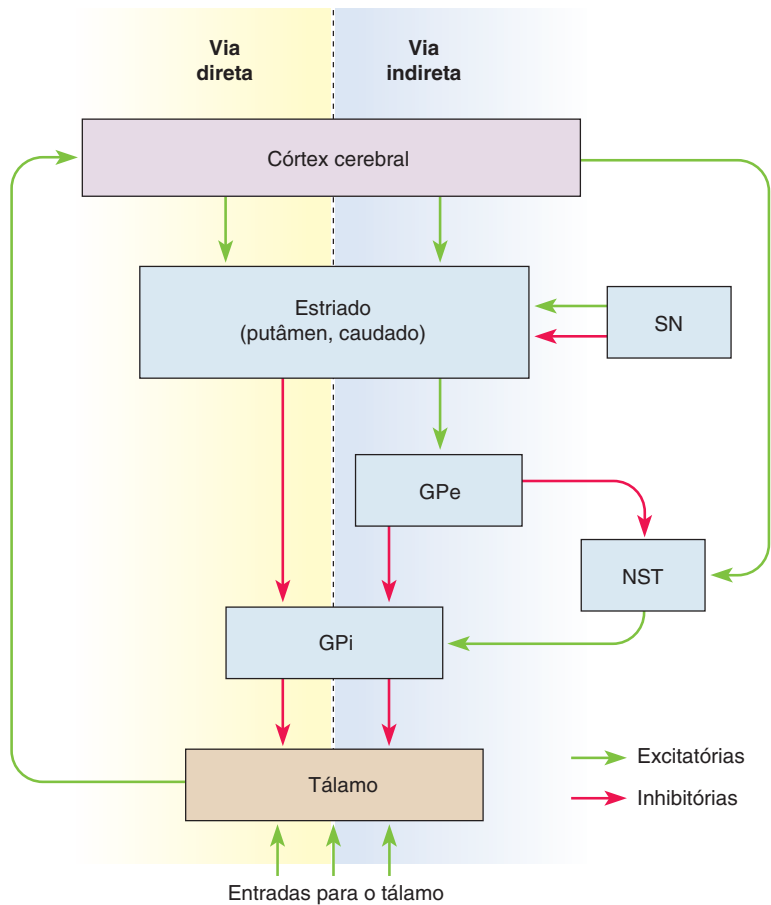
Diagrama da circuitaria da alça motora pelos núcleos da base. Sinapses marcadas com um sinal de mais (+) são excitatórias. Aquelas com um sinal de menos (-) são inibitórias.

que, por sua vez, fazem conexões inibitórias com as células do VLo. A conexão talamocortical (do VLo até a AMS) é excitatória, facilitando o disparo das células relacionadas a movimentos na AMS. Essa alça motora direta está resumida na Figura 14.13.

Em geral, a via direta permite que os núcleos da base estimulem a iniciação de movimentos desejados. A ativação cortical do putâmen leva à excitação da AMS pelo VL. Analisaremos como isso acontece. Uma questão fundamental é o fato de que os neurônios no segmento interno do globo pálido são espontaneamente ativos em repouso e, portanto, inibem tonicamente o VL. Já a ativação cortical (1) excita os neurônios do putâmen, que (2) inibem os neurônios GPi, (3) liberando as células do VLo de sua inibição e tornando-as ativas. A atividade no VLo impulsiona a AMS. Assim, essa parte do circuito atua como uma alça de retroalimentação positiva capaz de convergir, ou afunilar, a ativação de diversas áreas corticais para a área motora suplementar do córtex. Especula-se que o sinal “Vai!” para um movimento gerado pela própria vontade ocorre quando a AMS é impulsionada ao alcançar seu limiar em função da atividade que passa pelo “funil” dos núcleos da base.

Há também uma complexa *via indireta* através dos núcleos da base que tende a antagonizar as funções motoras da via direta. Informações do córtex passam através das vias diretas e indiretas em paralelo, e suas eferências, no final, regulam o tálamo motor (Figura 14.14). A particularidade da via indireta são o GPe e o núcleo subtalâmico. Os neurônios do estriado inibem as células do GPe, cuja função é inibir as células de ambos GPi e núcleo subtalâmico. Este último também é estimulado por axônios oriundos do córtex, e suas projeções excitam os neurônios do GPi que, como se sabe, inibem os neurônios talâmicos.

Embora a ativação cortical da via direta tenda a facilitar o tálamo e a informação que por ele passa, a ativação cortical da via indireta tende a inibir o tálamo. Em geral, a via direta é capaz de auxiliar a selecionar certas ações motoras, enquanto a via indireta, simultaneamente, suprime programas motores que competem e que são inapropriados.



▲ FIGURA 14.14

As vias diretas e indiretas dos núcleos da base. Os neurônios dopaminérgicos da substância nigra (SN) modulam o putâmen e o caudado. O GPe e o núcleo subtalâmico (NST) fazem parte da via indireta.

Distúrbios dos Núcleos da Base. Evidências a partir do estudo de várias doenças humanas apoiam a concepção de que a função da alça motora direta dos núcleos da base é facilitar a iniciação de movimentos voluntários. De acordo com um modelo, um aumento da inibição do tálamo pelos núcleos da base explica a *hipocinesia*, o empobrecimento de movimentos, ao passo que a diminuição da atividade de saída dos núcleos da base leva à *hipercinesia*, um excesso de movimento.

A **doença de Parkinson** exemplifica a primeira condição. Esse distúrbio, caracterizado por hipocinesia, afeta 1% da população acima dos 60 anos. Seus sintomas incluem lentidão de movimentos (*bradicinesia*), dificuldade para iniciar movimentos intencionais (*acinesia*), aumento do tônus muscular (*rigidez*) e tremores das mãos e da mandíbula, mais proeminentes em repouso, quando o paciente não tem a intenção de se mover. Muitos pacientes também sofrem déficits cognitivos à medida que a doença progride. A base orgânica da doença de Parkinson é uma degeneração de determinados neurônios da substância nigra e seus axônios projetados ao estriado (Quadro 14.3), cujo neurotransmissor é a dopamina (DA). As ações da DA são complexas, uma vez que ela se liga a vários tipos de receptores dopaminérgicos estriatais que medeiam efeitos bastante diferentes (ver Figura 14.14). As terminações dopaminérgicas formam sinapses em neurônios do estriado em estreita proximidade às entradas oriundas do córtex,



QUADRO 14.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Os Neurônios Doentes dos Núcleos da Base Cometem Suicídio?

Muitas doenças neurológicas devastadoras envolvem a morte lenta e progressiva de neurônios. Pacientes com doença de Parkinson perdem, em geral, mais de 80% dos neurônios dopaminérgicos da substância *nigra* (Figura A). Os neurônios do estriado e de outras regiões degeneram lentamente em pacientes com doença de Huntington (Figura B). Por que esses neurônios morrem? Ironicamente, é possível que formas naturais de morte celular estejam envolvidas. Um processo chamado de *morte celular programada* é essencial para o desenvolvimento normal do encéfalo; alguns neurônios cometem suicídio como parte de um “programa” pelo qual o sistema nervoso se forma (ver Capítulo 23). Todas as células têm muitos “genes da morte” que desencadeiam a atividade de um conjunto de enzimas capazes de destruir proteínas celulares e DNA. Algumas formas de câncer ocorrem quando a morte celular programada normal não ocorre e as células proliferam descontroladamente. Algumas doenças neurológicas podem ocorrer quando a morte celular programada é ativada de maneira não natural.

A doença de Huntington é causada por um gene dominante que codifica uma proteína cerebral grande, chamada de *huntingtina*. A molécula normal tem uma cadeia de 10 a 34 glutaminas em uma das extremidades, contudo, pessoas com uma repetição de mais de 40 glutaminas desenvolvem a doença de Huntington. Essas huntingtinas anormalmente longas se agregam; seus aglomerados se acumulam e desencadeiam a degeneração neuronal. A função da huntingtina normal é desconhecida, mas é possível que sirva para contrabalançar os gatilhos da morte celular programada. Assim,

a doença de Huntington pode surgir de processos normais de degeneração neuronal que se desorganizam.

A doença de Parkinson está relacionada principalmente com a idade e, na maioria dos casos, ocorre após os 60 anos. Contudo, em 1976, e, novamente, em 1982, muitos jovens que faziam uso de drogas de abuso em Maryland e na Califórnia desenvolveram sintomas da doença de Parkinson no decurso de poucos dias. Isso foi extraordinário porque normalmente os sintomas se acumulam ao longo de vários anos. Um trabalho médico investigativo revelou a causa da aflição dos dependentes de drogas: cada um tinha usado uma versão de procedência duvidosa de um narcótico sintético que continha o composto MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina). Os incompetentes químicos de porão, quando sintetizaram a droga ilegal, tentaram reduzir o procedimento de síntese, criando, assim, um subproduto químico que mata os neurônios dopaminérgicos. A MPTP tem, desde então, nos auxiliado a compreender melhor a doença de Parkinson. Sabemos agora que a MPTP é convertida no encéfalo em MPP⁺; células dopaminérgicas são seletivamente vulneráveis a esse composto, uma vez que seus transportadores de membrana para dopamina confundem MPP⁺ com dopamina, acumulando seletivamente esse Cavalo de Tróia químico. Uma vez dentro da célula, o MPP⁺ interrompe a produção de energia nas mitocôndrias, e é provável que os neurônios morram devido à depleção de ATP.

O efeito do MPTP embasa a ideia de que formas comuns da doença de Parkinson podem ser causadas por exposição crônica a algum produto químico tóxico de ação lenta presente no ambiente. Infelizmente, ninguém ainda identificou tal toxina. Estudos têm mostrado que a MPTP pode induzir uma

sendo a DA capaz de amplificar essa influência cortical para a via direta. A DA facilita a alça motora direta, ativando células no putâmen (que libera o VLo da inibição induzida pelo GPi). Em essência, a depleção de DA fecha o funil que alimenta a atividade para a AMS, via núcleos da base e VLo. Ao mesmo tempo, a DA inibe os neurônios no estriado, cujas terminações inibem o GPe através da via indireta.

O objetivo central de grande parte das terapias da doença de Parkinson é aumentar os níveis de dopamina liberada no núcleo caudado e no putâmen, e a maneira mais fácil é administrar o composto L-dopa (L-di-hidroxifenilalanina, introduzido no Capítulo 6), um precursor da dopamina. A L-dopa atravessa a barreira hematoencefálica e aumenta a síntese de DA nas células da substância *nigra* que permanecem vivas, aliviando, assim, alguns dos sintomas. Agonistas dopaminérgicos também são fármacos úteis no tratamento da doença de Parkinson. No entanto, seja com L-dopa ou agonistas de DA, esses tratamentos não alteram o curso progressivo da doença, nem a velocidade com que os neurônios da substância *nigra* se degeneram. Além disso, eles também apresentam efeitos colaterais significativos. (Voltaremos ao tópico sobre neurônios dopaminérgicos no Capítulo 15.) Os sintomas de alguns pacientes com doença de Parkinson também podem ser melhorados com cirurgia e estimulação cerebral (Quadro 14.4). Há também uma variedade de estratégias experimentais

forma de morte neuronal programada na substância *nigra*. Os neurônios dopaminérgicos de pacientes parkinsonianos podem degenerar por uma razão similar. Em torno de 5% dos casos de Parkinson são herdados, e mutações em diferentes genes hoje são conhecidas como a causa desses tipos mais raros da síndrome. Uma hipótese é que os genes de Parkinson codificam proteínas mutantes de conformação

errônea, as quais se agregam e se acumulam nos neurônios, desencadeando ou facilitando a morte dos neurônios dopaminérgicos.

Compreendendo como e por que os neurônios se suicidam, podemos ser capazes de planejar estratégias de prevenção desse suicídio celular para deter ou prevenir uma variedade de terríveis doenças neurológicas.

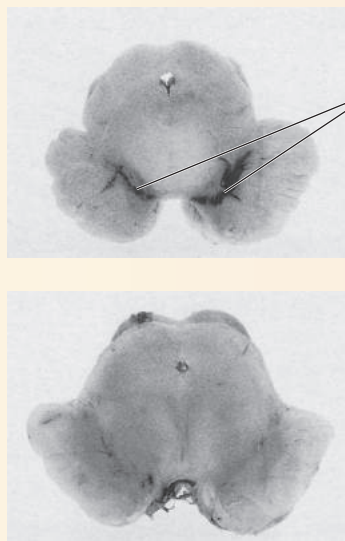


Figura A

Normal (superior); doença de Parkinson (inferior).
(Fonte: Strange, 1992, Fig. 10.3.)

Substância
nigra

Núcleo
caudado

Putâmen

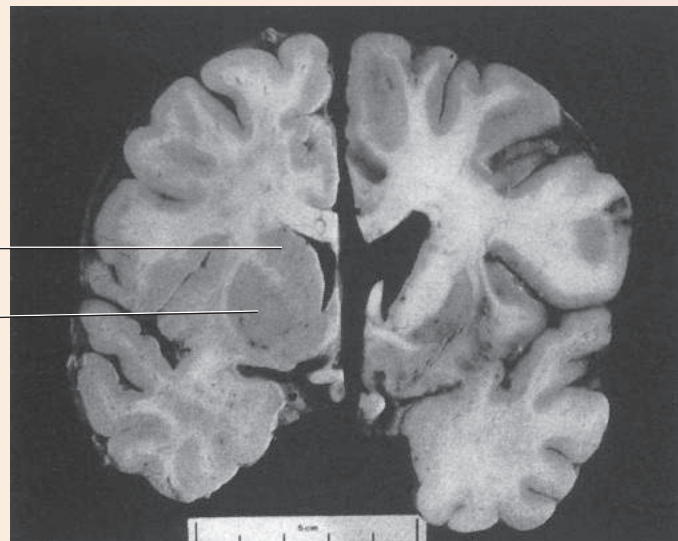


Figura B

Normal (à esquerda); doença de Huntington (à direita).
(Fonte: Strange, 1992, Fig. 11.2.)

de tratamento. Uma delas é o enxerto de células dopaminérgicas nos núcleos da base. Uma possibilidade promissora é a utilização de células-tronco humanas, manipuladas geneticamente ou durante seu desenvolvimento, para produzir DA. Elas poderão, um dia, fornecer um tratamento eficaz, talvez até mesmo a cura para a doença de Parkinson, mas ainda não chegamos lá.

Se a doença de Parkinson está em um extremo do espectro dos distúrbios dos núcleos da base, a doença de Huntington se encontra no outro. A **doença de Huntington** é uma síndrome hereditária, progressiva, inevitavelmente fatal, caracterizada por *hipercinesia* e *discinesias* (movimentos anormais), *demência* (habilidades cognitivas prejudicadas) e transtorno de personalidade. Felizmente, essa doença é bastante rara, atingindo 5 a 10 pessoas a cada 100 mil habitantes em todo o mundo. A doença é particularmente insidiosa, pois os sintomas normalmente não aparecem até bem depois que a idade adulta seja atingida. No passado, os pacientes transmitiam, inadvertidamente, o gene a seus filhos antes de saberem ser portadores da doença. Hoje, é possível fazer um teste genético capaz de revelar se o sujeito carrega o gene da doença de Huntington. As pessoas com a doença de Huntington exibem alterações no humor, na personalidade e na memória. O sinal mais característico da doença é a *coreia* – movimentos espontâneos, incontroláveis e sem propósito com gesticulações rápidas, de fluxo irregular e ondulatórias, de várias partes do corpo. A patologia encefálica mais óbvia é uma grave perda de neurônios no núcleo



QUADRO 14.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Destruição e Estimulação: Terapias Úteis para Distúrbios Encefálicos

Distúrbios encefálicos podem ser muito difíceis de tratar e as terapias úteis são, muitas vezes, contraintuitivas. Doença de Parkinson avançada, por exemplo, é por vezes tratada com pequenas lesões cirúrgicas do encéfalo ou por implantação de eletrodos para a *estimulação cerebral profunda* (ECP). Destruição e estimulação são estratégias alternativas com os mesmos objetivos terapêuticos – aliviar os pacientes de seus movimentos gravemente anormais.

O tratamento mais comum para a fase precoce da doença de Parkinson, a L-dopa, pode ser de extrema utilidade. Infelizmente, com o tempo, é comum que os efeitos da droga diminuam e outros tipos de movimentos anormais e debilitantes, as discinesias, apareçam. Outros inúmeros fármacos podem ser úteis nessa fase, mas sua eficácia varia, além de terem seus próprios efeitos colaterais.

A cirurgia para distúrbios do movimento começou na década de 1880 com Victor Horsley, pioneiro neurocirurgião britânico que tratou os movimentos espontâneos incontroláveis de um paciente pela remoção de parte de seu córtex motor. Os movimentos anormais cessaram, mas o membro do paciente ficou paralisado. Entre os anos de 1940 e 1970, cirurgiões descobriram que fazendo pequenas lesões no globo pálido, no tálamo ou no núcleo subtalâmico, muitas vezes, poderiam melhorar o tremor, a rigidez e a acinesia da doença de Parkinson sem induzir à paralisia. Com a introdução da L-dopa, em 1968, e uma reação contra tipos injustificados de neurocirurgia (ver Quadro 18.4), os tratamentos cirúrgicos para a doença de Parkinson caíram em desuso por um tempo. Atualmente, lesões cirúrgicas pontuais nos núcleos da base e no tálamo ainda são utilizadas em alguns pacientes

com Parkinson, mas a ECP tornou-se uma forma cada vez mais popular de tratamento.

Os antigos gregos e egípcios foram os primeiros defensores do poder terapêutico de choques elétricos. Seus equipamentos médicos eram enguias elétricas e arraias, e dizia-se que a aplicação direta do dito peixe estimulante poderia ajudar a aliviar dores e cefaleia, hemorroidas, gota, depressão e até mesmo epilepsia. A moderna utilização da ECP para distúrbios do movimento começou na década de oitenta. Aproveitando a pista a partir da experiência com lesões e observando os efeitos promissores da estimulação na sala de cirurgia, os cirurgiões começaram a testar sistematicamente se a estimulação de alta frequência (ECP) poderia reduzir movimentos anormais a longo prazo. Vários ensaios clínicos vêm demonstrando que sim. Em 2002, a Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos, aprovou o uso da ECP para tratamento da doença de Parkinson.

Atualmente, o procedimento para a realização da ECP é por implante cirúrgico de eletrodos bilaterais com suas extremidades colocadas nos núcleos subtalâmicos ou, menos frequentemente, nos núcleos GPi (Figura A). Métodos avançados de neuroimagem, registros neuronais e estimulação-teste são utilizados na sala de operação, a fim de assegurar que os eletrodos são precisamente posicionados. A energia e o controle dos eletrodos vêm de pequenas baterias e computadores implantados sob a pele, abaixo da clavícula. No pós-operatório, terapeutas trabalham com os pacientes para ajustar as propriedades da estimulação para uma eficácia ótima e efeitos colaterais mínimos.

caudado, no putâmen e no globo pálido, com perda adicional de células no córtex cerebral e em outras regiões (ver Quadro 14.3). A lesão de estruturas nos núcleos da base e a consequente perda de suas eferências inibitórias ao tálamo parecem explicar os distúrbios de movimento em pacientes com Huntington. A degeneração cortical é a principal responsável pela demência e pelas alterações de personalidade.

A hipercinesia também pode resultar de outros tipos de lesões que afetam os núcleos da base. Um exemplo é a condição chamada de **balismo**, caracterizada por movimentos violentos das extremidades, como um arremesso (algo como se o arremessador de beisebol lançasse a bola de maneira não intencional, enquanto está no banco). Os sintomas geralmente ocorrem em apenas um lado do corpo, e a condição é, então, chamada de *hemibalismo*. Como na doença de Parkinson, os mecanismos celulares associados são conhecidos; o balismo é causado pela lesão do núcleo subtalâmico (normalmente resultado de uma interrupção de seu suprimento sanguíneo, causado por uma isquemia). O núcleo subtalâmico, parte de outra alça colateral dentro dos núcleos da base, excita os neurônios do globo pálido que se projetam para o VLo (ver Figura 14.14). Lembre-se que a excitação do globo pálido inibe o VLo (ver Figura 14.13). Assim, a perda do estímulo excitatório para o globo pálido facilita a atividade no VLo, na verdade, abrindo o funil de atividade para a AMS.

Em resumo, os núcleos da base facilitam o movimento ao convergir a atividade de diversas áreas do córtex para a AMS. Importante, contudo, é que eles

Considerando-se as complexidades das funções e disfunções encefálicas, o ECP é uma ferramenta bem precária. O padrão de estimulação mais eficaz tende a ser um fluxo contínuo de breves choques a uma frequência muito elevada (130-180 Hz). Uma vez que a ECP não se assemelha a qualquer padrão neural natural do encéfalo, então como ela funciona? As pesquisas têm sido intensas, mas a explicação ainda é desconhecida. A estimulação de alta frequência pode, em alguns casos, bloquear ou suprimir a atividade elétrica anormal. A ECP pode ativar neurônios inibitórios que suprimem a atividade encefálica disfuncional ou também induzir a liberação de neurotransmissores que modulam células e sinapses. O mecanismo da ECP também pode variar de acordo com a estrutura encefálica estimulada. Não seria de se surpreender que todos esses e outros efeitos sejam importantes para a eficácia da ECP.

A ECP pode ser bastante eficaz no controle dos sintomas tanto hipercinéticos como hipocinéticos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes em geral. No entanto, não é uma panaceia; a ECP não é um tratamento útil para grande parte dos outros quadros não motores da doença, como alterações da cognição, humor, marcha e fala. Há também efeitos colaterais e os riscos habituais de uma cirurgia. As baterias devem ser substituídas cirurgicamente em intervalos de poucos anos, embora, atualmente, alguns sistemas de ECP sejam recarregáveis.

A ECP é uma promessa terapêutica para muito além da doença de Parkinson. É capaz de reduzir os sintomas de vários outros distúrbios do movimento e pode auxiliar uma gama surpreendente de outras condições psiquiátricas e neurológicas, incluindo depressão maior, transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome de Tourette, esquizofrenia, epilepsia, zumbido no

ouvido, dor crônica e doença de Alzheimer. Os locais mais adequados para estimulação do encéfalo variam para cada transtorno. A ECP ainda é um tratamento em fase experimental para quase todas essas condições e somente novas investigações poderão determinar se seus benefícios são superiores aos seus riscos e custos.

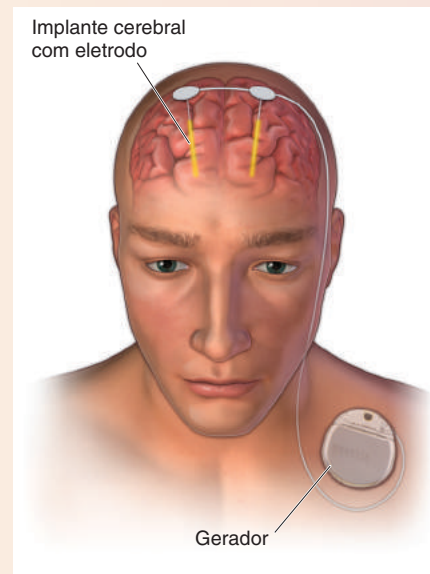


Figura A

também servem como um filtro que inibe a expressão de movimentos inadequados. Como vimos nos estudos de Roland com tomografia por emissão de pósitrons, a atividade na AMS não desencadeia movimentos automaticamente. A iniciação dos movimentos voluntários também requer ativação da área 4, assunto da próxima seção.

A INICIAÇÃO DO MOVIMENTO PELO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO

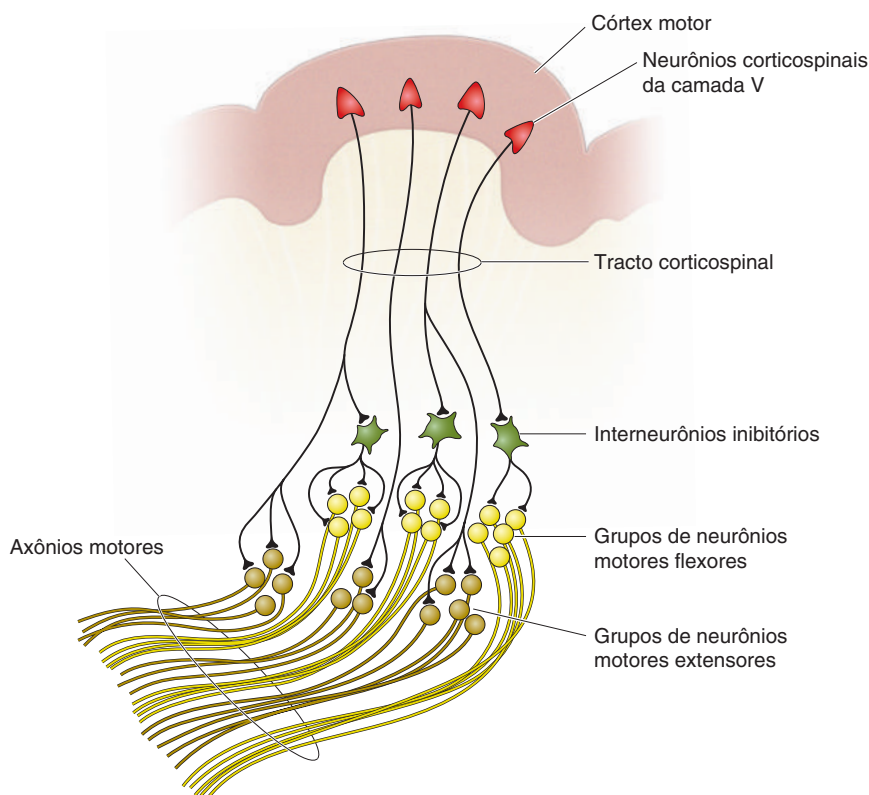
A AMS está fortemente conectada ao M1, área cortical 4 no giro pré-central (ver Figura 14.7). A designação da área 4 como córtex motor primário é, de certa forma, arbitrária, uma vez que essa não é a única área cortical que contribui para o tracto corticospinal ou para o movimento. Mesmo assim, os neurocientistas reconhecem, desde os tempos de Sherrington, que essa área tem um limiar mais baixo para desencadear movimentos por estimulação elétrica. Em outras palavras, estímulos de intensidades incapazes de evocar movimento em outras áreas corticais são efetivos quando aplicados na área 4, significando que essa área possui fortes e densas conexões sinápticas com os neurônios motores e com os interneurônios espinhais que são a eles conectados. A estimulação elétrica focal da área 4 determina a contração de pequenos grupos de

músculos e, como discutimos anteriormente, a musculatura somática está organizada e mapeada nessa área. Essa fatia de córtex que se estende por toda a extensão do giro pré-central é também chamada de **faixa motora**.

A Organização das Entradas e Saídas de M1

A via pela qual o córtex motor ativa os neurônios motores inferiores se origina na camada cortical V. Essa camada possui uma população de neurônios piramidais, alguns podendo ser bem grandes (o diâmetro do corpo celular se aproxima de 0,1 mm). As maiores células foram descritas pela primeira vez como uma classe separada, pelo anatomista russo Vladimir Betz, em 1874, e, por isso, são chamadas de *células de Betz*. Em seres humanos, muitas dessas grandes células corticospinais da camada V se projetam para grupos de neurônios motores inferiores e os ativam monossinapticamente. Os mesmos axônios corticospinais podem também se ramificar e excitar interneurônios inibitórios locais. Ao controlar grupos seletos de neurônios e interneurônios motores, um único neurônio corticospinal pode gerar efeitos coordenados em músculos antagonistas. Por exemplo, os neurônios do córtex motor na Figura 14.15 excitam grupos de neurônios motores extensores e, simultaneamente, inibem grupos de neurônios motores flexores. Isso é semelhante à inibição recíproca que vimos no circuito reflexo espinal, no Capítulo 13 (ver Figura 13.25).

As células piramidais da camada V em M1 recebem projeções principalmente de duas origens: de outras áreas corticais e do tálamo. As principais aferências corticais originam-se de áreas adjacentes à área 4: a área 6, imediatamente anterior, e as áreas 3, 1 e 2, imediatamente posteriores (ver Figura 14.7). As entradas do tálamo para M1 decorrem principalmente de uma outra parte do núcleo ventrolateral, chamado de *VLC*, que retransmite informações do cerebelo. Além de se projetarem diretamente à medula, as células piramidais da



► FIGURA 14.15

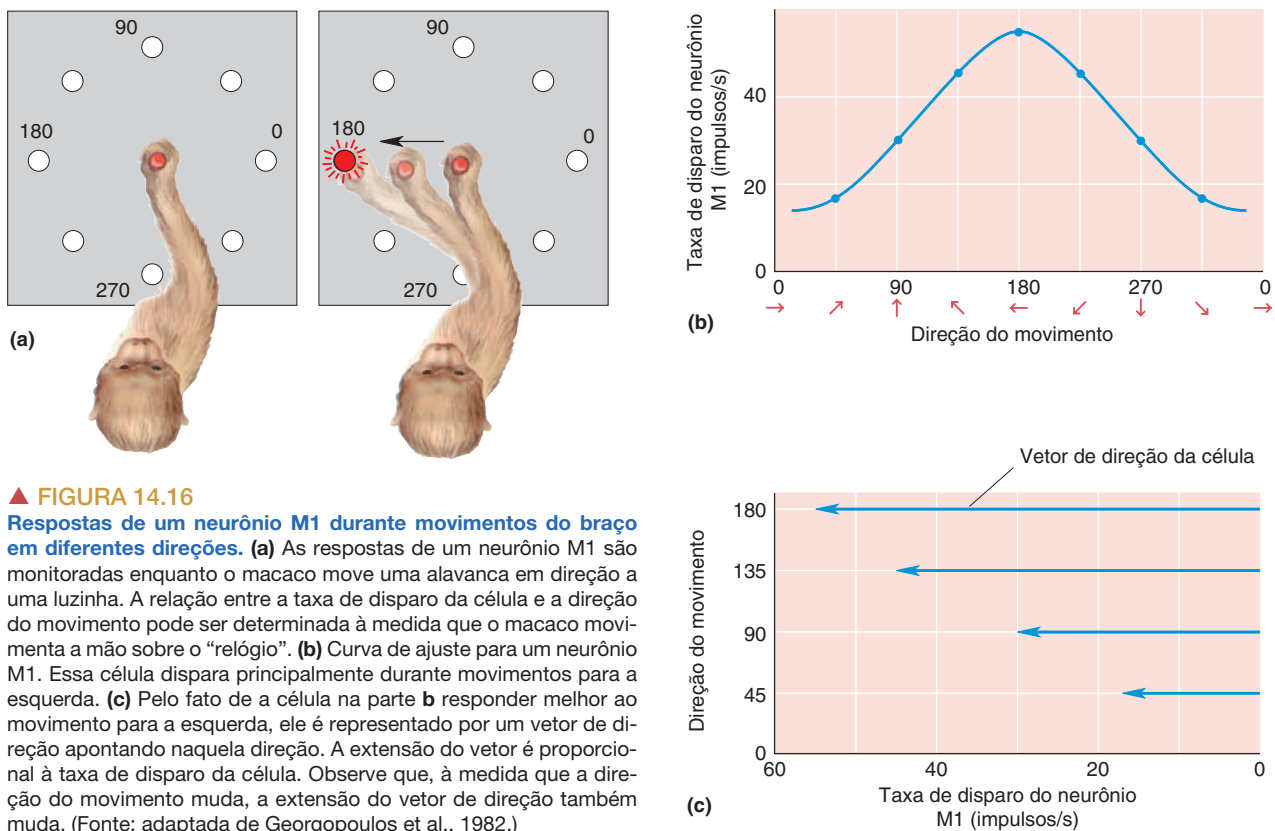
Axônios do tracto corticospinal controlam grupos de neurônios motores. Grandes neurônios piramidais da camada V do córtex motor projetam axônios através do tracto corticospinal aos cornos ventrais da medula espinal. Nesse caso, os axônios excitam diretamente grupos de neurônios motores extensores e, indiretamente (via interneurônios), inibem grupos de neurônios motores flexores que servem como antagonistas dos extensores. (Fonte: adaptada de Cheney et al., 1985.)

camada V enviam axônios colaterais para muitas regiões subcorticais envolvidas no processamento sensorio-motor, sobretudo o tronco encefálico.

A Codificação do Movimento em M1

Durante certo tempo, pensava-se que o córtex motor consistia em um mapeamento detalhado dos músculos individuais, em que a atividade de uma única célula piramidal levaria à atividade em um único conjunto de neurônios motores. A visão que emerge de trabalhos mais recentes, contudo, é a de que cada célula piramidal pode controlar numerosos grupos de neurônios motores conectados a um grupo de músculos capazes de mover um membro na direção de um objetivo desejado. Registros de neurônios M1 em animais ativos revelam que uma descarga de atividade ocorre imediatamente antes e durante um movimento voluntário e que essa atividade parece codificar dois aspectos do movimento: a força e a direção.

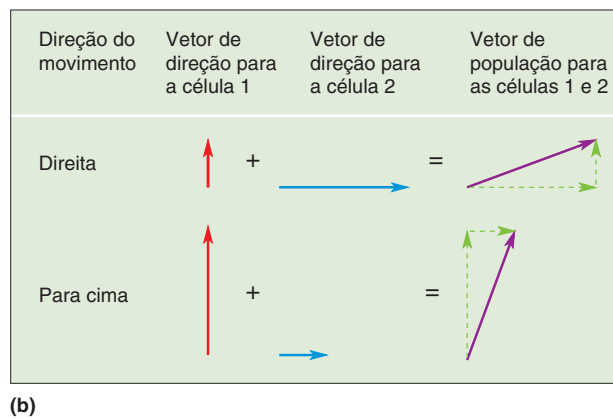
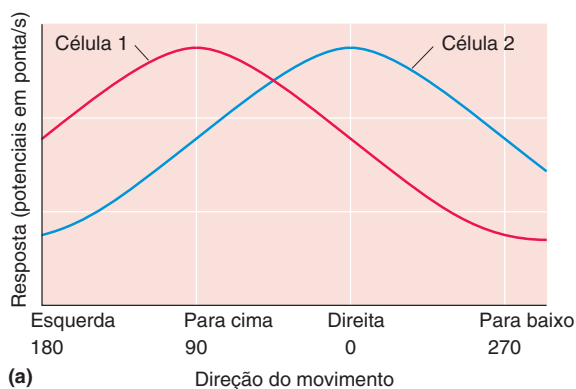
Considerando-se que estudos com microestimulação cortical sugeriam a existência de um mapa de “especificidade fina” dos movimentos em M1, foi uma surpresa a descoberta de que o perfil de ajuste da direção do movimento de cada neurônio M1 é mais amplo. Esse achado foi mostrado claramente em um tipo de experimento projetado por Apostolos Georgopoulos e colaboradores, na época, na Universidade Johns Hopkins. Macacos eram treinados para mover um *joystick* em direção a uma luzinha, cuja posição variava aleatoriamente em torno de um círculo. Algumas células M1 disparavam mais vigorosamente durante um movimento para uma direção (180° , no exemplo da Figura 14.16a), mas também durante ângulos de movimento consideravelmente diferentes da direção preferida. Esse perfil de ajuste direcional mais grosseiro dos neurônios corticospinais certamente era desproporcional à alta acurácia dos movimentos



do macaco, sugerindo que a direção do movimento não poderia ser codificada pela atividade de células individuais capazes de responder a uma única direção de movimento. Georgopoulos propôs a hipótese de que a direção do movimento era, ao contrário, codificada pela atividade coletiva de uma população de neurônios. Lembre-se do papel do **código de população** neuronal nos sistemas sensoriais, em que as respostas de muitos neurônios com perfil de ajuste amplo são utilizadas para especificar as características de um estímulo particular (para exemplos, ver Capítulo 8). O código de população no sistema motor implica que grupos de neurônios apresentam um amplo perfil de ajuste às propriedades dos movimentos.

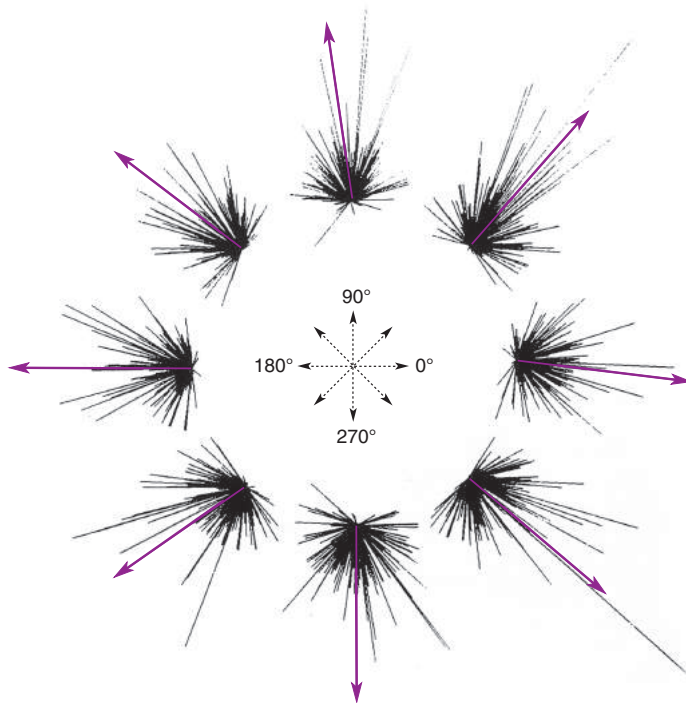
Para testar a viabilidade da ideia de código de população para a direção do movimento, Georgopoulos e colaboradores gravaram mais de 200 neurônios M1 diferentes; para cada célula, eles construíram uma curva de ajuste direcional, como mostrado na Figura 14.16b. A partir desses dados, os pesquisadores sabiam a intensidade da resposta de cada uma das células na população durante o movimento para cada direção. A atividade de cada célula foi representada por um *vetor de direção* apontando para a direção que mais se ajusta a ela. O comprimento do vetor representa a intensidade de ativação da célula durante um determinado movimento (Figura 14.16c). Os vetores de atividade para cada direção de movimento de cada célula são plotados graficamente em conjunto e, então, a média é calculada para gerar o que os investigadores chamaram de *vetor de população* (Figura 14.17). Observou-se uma forte correlação entre esse vetor médio, representando a atividade de uma população inteira de células M1, e a real direção do movimento (Figura 14.18).

Esse trabalho sugere três conclusões importantes acerca de como M1 comanda o movimento voluntário: (1) que uma boa parte do córtex motor está ativo para cada movimento, (2) que a atividade de cada célula representa apenas um único “voto” computado em favor de uma dada direção do movimento e (3) que a direção do movimento é determinada por um cálculo da média dos “votos” na população. Embora esse esquema de códigos de população



▲ FIGURA 14.17

Vetores de direção e vetores de população. (a) O gráfico mostra a curva de perfil de ajuste para duas células no córtex motor (ver Figura 14.16). Ambas as células disparam durante o movimento em uma ampla variedade de direções, mas a célula 1 dispara mais quando o movimento é para cima, ao passo que a célula 2 responde melhor quando o movimento é da esquerda para a direita. (b) A resposta de cada célula pode ser representada como um vetor de direção. O vetor de direção aponta para a direção preferida pelo neurônio, mas sua extensão depende do número de potenciais de ação disparados pela célula durante o movimento em uma variedade de direções. Para qualquer que seja a direção do movimento, é calculada uma média dos vetores de direção de cada célula, resultando em um vetor de população, que reflete a força da resposta de ambas as células durante esse movimento.

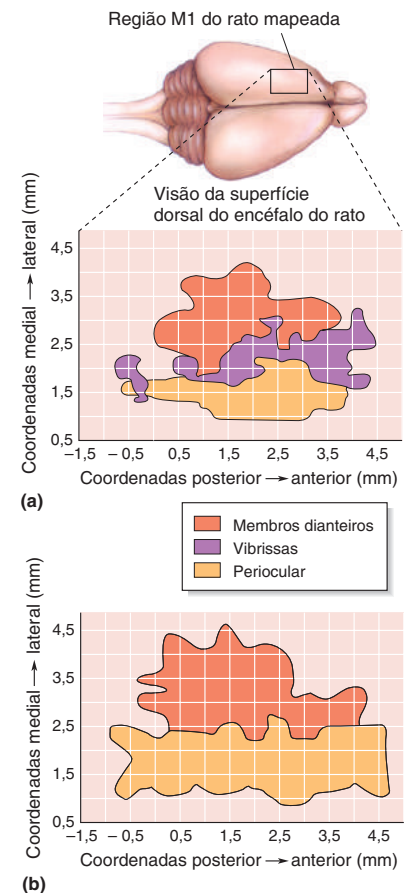


▲ FIGURA 14.18

Prevendo a direção do movimento por meio de vetores de população. Cada conjunto de linhas reflete os vetores de direção de várias células M1. A extensão das linhas reflete a taxa de disparo de cada célula durante um movimento em uma das oito direções. As setas representam a média dos vetores de população, que prediz a direção do movimento do braço do macaco. (Fonte: Georgopoulos et al., 1983.)

permaneça hipotético para M1, experimentos no colículo superior por James McIlwain, na Universidade Brown, e David Sparks, na Universidade do Alabama, concluem que essa estrutura utiliza um código de população para comandar com precisão os movimentos direcionados dos olhos (Quadro 14.5).

O Mapa Motor Maleável. Esse esquema para o controle motor permite uma predição interessante: quanto maior a população de neurônios que representa um tipo de movimento, mais refinado é o seu controle. A partir do mapa motor mostrado na Figura 14.8, pode-se prever que um controle mais fino é possível para as mãos e os músculos da expressão facial, o que, normalmente, é o caso. É claro que movimentos finos de outros músculos podem ser aprendidos com a experiência: considere o movimento dos dedos, pulsos, cotovelos e ombros de um competente violoncelista com uma técnica aprimorada. Isso significa que as células corticais em M1 podem trocar suas funções e se comprometer com outro tipo de movimento à medida que habilidades são aprendidas? A resposta parece ser positiva. John Donoghue, Jerome Sanes e seus alunos, na Universidade Brown, têm levantado evidências indicando que essa plasticidade do córtex motor adulto é possível. Por exemplo, em uma série de experimentos, foi utilizada a microestimulação cortical em ratos para mapear as regiões de M1 que normalmente provocam movimentos da pata anterior, dos pelos faciais e dos músculos em volta do olho (Figura 14.19a). Em seguida, foi cortado o nervo motor que supre os músculos do focinho e das vibrissas, o que levou à descoberta de que as regiões de M1 que evocavam movimentos dessas vibrissas passaram a provocar movimentos da pata dianteira ou dos olhos (Figura 14.19b). O mapa motor foi reorganizado. Esses neurocientistas sugeriram que formas



▲ FIGURA 14.19

Mapas motores maleáveis. (a) Mapa mostrando o córtex motor de um rato normal. (b) Mapa representando um rato em que foi cortado o nervo motor que inerva os bigodes (vibrissas). Observe que as regiões do córtex que normalmente evocam movimentos das vibrissas agora determinam movimentos musculares nos membros dianteiros ou ao redor dos olhos (periocular). (Fonte: adaptada de Sanes e Donoghue, 1997.)



QUADRO 14.5

A ROTA DA DESCOBERTA

Codificação Distribuída no Colículo Superior

por James T. McIlwain



Durante os anos 1960 e 1970, tornou-se relativamente fácil registrar a atividade elétrica de um único neurônio no encéfalo. O poder e a promessa desse método levou à ideia do “neurônio detector de propriedade”, cuja descarga imaginava-se anunciar a presença da propriedade do estímulo a que seria mais sensível. Essa ideia raramente seria tentadora a estudiosos do olfato e da gustação, pois haviam descoberto que a descarga de neurônios quimiossensíveis individuais é altamente ambígua em relação à identidade do estímulo. Em contrapartida, o mesmo não ocorre em células da visão, uma vez que as células com os menores campos receptivos espaciais e as preferências mais precisas para estímulos específicos pareciam as mais interessantes. Qualquer neurônio sensível a uma gama de estímulos era considerado grosseiramente seletivo e inadequado para processos que requiriam alta resolução.

Neurofisiologistas que examinaram áreas visuais do tronco encefálico logo se depararam com um paradoxo. Os campos receptivos de células no colículo superior eram muito grandes. Mesmo assim, essa estrutura era claramente importante para a execução de movimentos oculares sacádicos de alta precisão, que mudam a direção do olhar para um estímulo de interesse. O colículo superior recebe, ordenadamente, aferências tanto da retina como do córtex visual, e danos a ele prejudicam a capacidade de um animal direcionar seu olhar a novos estímulos. A estimulação elétrica focal do colículo evoca sacadas cujas direções e amplitudes são correlacionadas aos campos receptivos visuais de células da região estimulada. Uma pequena mudança na posição do eletrodo resulta em pequenas mudanças de direção e amplitude da sacada. Certos neurônios coliculares disparam em associação a movimentos oculares sacádicos, como se fossem parte

do mecanismo de controle que especifica as dimensões do movimento. Essa atividade ocorre em associação a sacadas a uma zona restrita do espaço visual, chamada de *campo de movimento* da célula, por analogia ao campo receptivo sensorial. Como essas células poderiam especificar com precisão o destino de uma sacada se seus campos de movimento e campos receptivos visuais são tão grandes?

A resposta começou a surgir a partir de experimentos em colículo superior de gato, em meu laboratório, na Universidade Brown, e de estudos de colículo superior de primata, por David Sparks, na época, na Universidade do Alabama. Fizemos a pergunta inversa da tradicional questão sobre campo receptivo ou campo de movimento. Pelo lado sensorial, em vez de perguntar onde um ponto de luz deveria ser posicionado para ativar um neurônio colicular, procuramos saber onde estariam as células no colículo superior com o ponto em seus campos receptivos, aquelas que “enxergam” o ponto. Da mesma forma, a consideração-chave pelo lado motor foi a localização das células que disparam antes de uma sacada a um determinado alvo, em vez de procurar saber o tamanho dos seus campos de movimento específicos. As análises de ambos os laboratórios revelaram que estas regiões de atividade são largamente distribuídas, ocupando frações consideráveis do tecido colicular. À medida que o estímulo, ou a posição do alvo, se move pelo espaço visual, o fragmento de atividade neural correspondente se desloca pelo colículo superior.

A Figura A mostra uma ideia geral de como um sistema com esses neurônios pode codificar uma sacada. À esquerda, cada seta no mapa retinotópico do colículo superior simboliza a contribuição da sua localização para o código da direção de uma sacada. Quanto mais próximas e compacta-

semelhantes de reorganização cortical são, provavelmente, o substrato do aprendizado de habilidades motoras finas.

Da discussão precedente, podemos imaginar que, ao chegar o momento de o jogador de beisebol realizar seu arremesso, o córtex motor gerará uma torrente de atividade no tracto piramidal. O que poderia parecer uma voz distoante a um neurofisiologista gravando um único neurônio M1, é, na verdade, parte de um claro coro de atividade para os neurônios motores espinhais geradores dos movimentos precisos, necessários para impulsionar a bola com acurácia.

O CEREBELO

Não é o bastante simplesmente comandar os músculos a se contraírem. Jogar uma bola requer uma *sequência* detalhada de contrações musculares, cada uma gerando exatamente a quantidade certa de força, precisamente no momento certo. Estas funções cruciais de controle motor pertencem ao **cerebelo**

das estão as setas, mais forte o sinal daquela região para os circuitos do tronco encefálico que formatam os comandos motores para a sacada. A distribuição das setas é consistente com os efeitos da estimulação elétrica focal. Assim, por exemplo, a estimulação em pontos sucessivamente mais baixos na metade inferior do mapa (representando o campo visual inferior) leva a sacadas direcionadas para baixo de amplitude crescente. Se o aparecimento do alvo 1 no lado direito da figura excitar as células do círculo oval não sombreado inferior do mapa, a atividade coletiva das células especificaria os componentes para baixo e horizontais necessários para uma sacada direcionada ao alvo. O aparecimento do alvo 2 ativaria a área não sombreada superior, onde reúnem os componentes da sacada correta, dirigida para cima.

modelo, as mudanças na posição do alvo modificam a composição do sinal de saída para proporcionar uma sacada correspondente a qualquer posição do alvo.

Os grandes campos receptivos e campos de movimento de neurônios coliculares significam que a informação sobre a localização de um ponto visual ou um alvo da sacada é distribuída entre muitos neurônios. O modelo da Figura A mostra como a população ativa de neurônios coliculares é capaz de indicar a posição do alvo através de um código motor. O modelo simples e incompleto aqui mostrado representa apenas uma das várias ideias sobre como o colículo superior realiza sua tarefa. Parece certo, contudo, que a localização do alvo e as medidas das sacadas estão codificadas na distribuição da atividade pela população de neurônios.

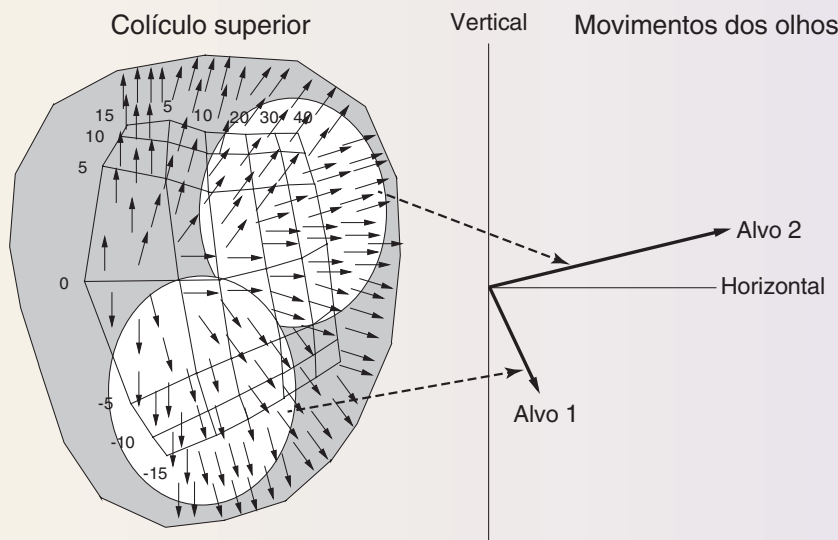


Figura A

(introduzido no Capítulo 7). Sua importância para o controle motor se revela claramente por suas lesões. Os movimentos tornam-se descoordenados e imprecisos, uma condição conhecida como **ataxia**.

Faça este teste simples: coloque os braços sobre suas pernas por um instante e, então, toque seu nariz com um dedo. Tente novamente com os olhos fechados. Sem problemas, certo? Pacientes com lesão cerebelar geralmente são incapazes de desempenhar essa simples tarefa. Em vez de movimentar suave e simultaneamente o ombro, o cotovelo e o pulso para trazer o dedo até o nariz, eles movem cada articulação sequencialmente – primeiro o ombro, depois o cotovelo e, finalmente, o pulso. Isso é chamado de *dissinergia*, a decomposição do movimento sinérgico multiarticular. Outro déficit característico apresentado por esses pacientes é que seu movimento do dedo é *dismétrico*; ou eles não alcançam o nariz, ou passam dele, atingindo a própria face. Você reconhece esses sintomas como semelhantes aos da intoxicação por etanol. De fato, os movimentos desajeitados que acompanham o abuso de álcool é uma consequência direta da depressão dos circuitos cerebelares (Quadro 14.6).



QUADRO 14.6 DE ESPECIAL INTERESSE

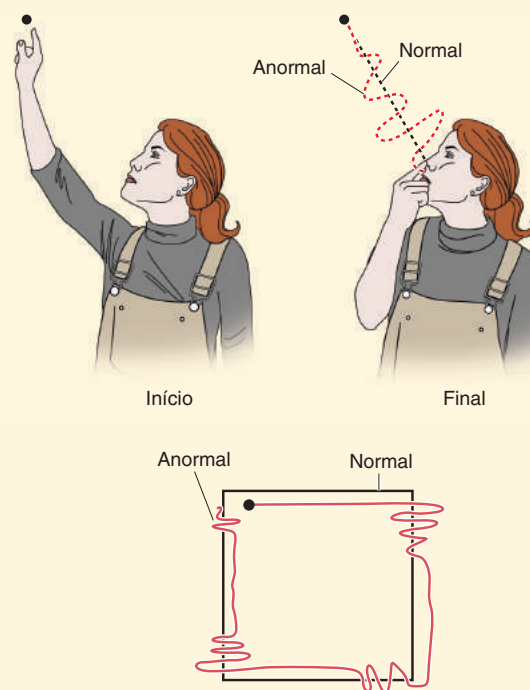
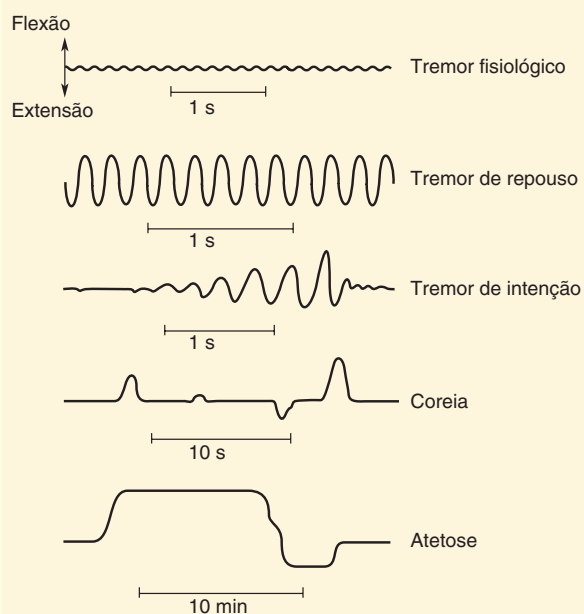
Movimentos Involuntários – Normais e Anormais

Levante a mão à frente de sua face e tente segurá-la o mais firme possível. Você verá um leve tremor de seus dedos. Isso é chamado de *tremor fisiológico*, uma pequena oscilação rítmica de cerca de 8 a 12 Hz. É perfeitamente normal e não há nada que você possa fazer para pará-lo, a não ser descansar sua mão sobre a mesa. Uma variedade de circunstâncias diárias – estresse, ansiedade, fome, cansaço, febre, muito café – pode aumentar o tremor.

Como discutimos neste capítulo, algumas doenças neurológicas levam a movimentos involuntários mais graves, com características distintas. A doença de Parkinson é frequentemente associada com um intenso *tremor de repouso* de cerca de 3 a 5 Hz. O movimento fica pior quando o paciente não tem o propósito de se mexer. Estranhamente, o tremor imediatamente desaparece durante o movimento voluntário. Por outro lado, pessoas com lesão cerebelar não apresentam tremor anormal no repouso, mas seguidamente mostram um dramático *tremor de intenção* quando

tentam se mover. O tremor cerebelar é uma expressão de ataxia – contrações descoordenadas dos músculos envolvidos no movimento. Por exemplo, ao tentar mover o dedo de um ponto a outro no espaço, ou rastrear um caminho com o dedo, o paciente comete erros graves. Na tentativa de corrigir um erro, ele faz mais erros, e assim por diante, pois o dedo oscila de forma imprecisa em direção ao seu destino.

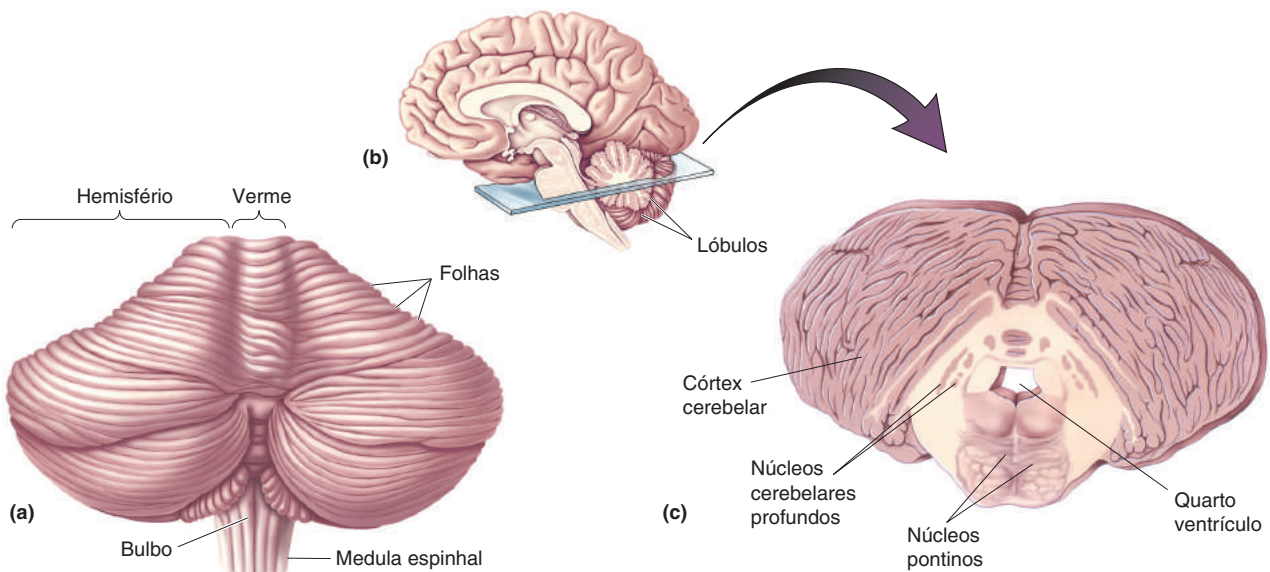
A doença de Huntington causa a *coreia* (da palavra grega para “dança”) – movimentos involuntários rápidos e irregulares, mas relativamente coordenados, de membros, tronco, cabeça e rosto. Outros tipos de doença dos núcleos da base podem levar à *atetose* – movimentos do pescoço e do tronco muito mais lentos, meio contorcidos. As propriedades típicas de cada movimento anormal podem ser de bastante auxílio no diagnóstico de doenças neurológicas e também têm nos ensinado muito acerca das funções normais das regiões lesadas do encéfalo.



A Anatomia do Cerebelo

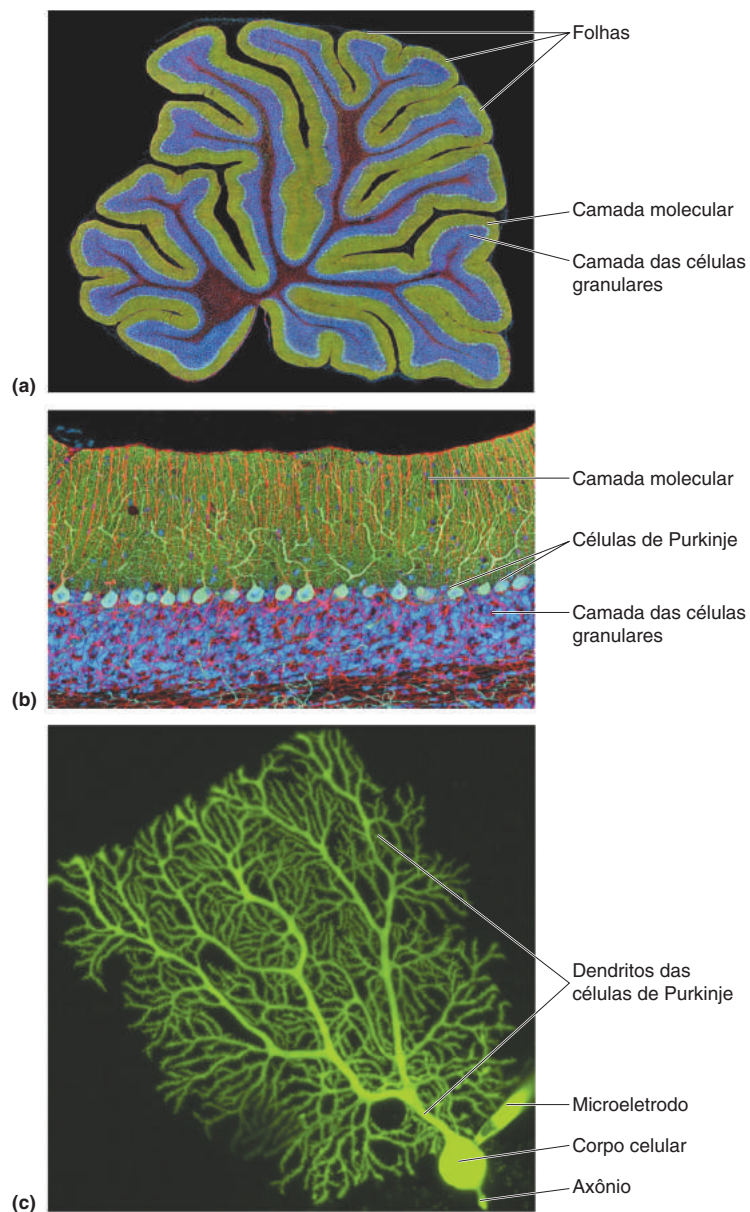
A anatomia cerebelar é mostrada na Figura 14.20. O cerebelo está posicionado sobre espessas hastes de axônios, chamadas de *pedúnculos*, que surgem a partir da ponte. Toda a estrutura se parece com um pedaço de couve-flor. A porção visível do cerebelo é, na realidade, uma fina camada de córtex, dobrada múltiplas vezes. A superfície dorsal é caracterizada por uma série de giros finos e rasos, chamados de *folhas*, que correm transversalmente (de lado a lado). Além disso, fissuras transversais mais profundas, melhor observadas em secção sagital do cerebelo, dividem-no em dez lóbulos. Juntos, as folhas e os lóbulos servem para aumentar significativamente a área da superfície do córtex cerebelar, como fazem os giros do cérebro em relação ao seu córtex. Também há neurônios nas profundidades de sua substância branca, formando os *núcleos profundos do cerebelo*, que retransmitem grande parte das eferências corticais cerebelares para várias estruturas do tronco encefálico. O cerebelo constitui apenas cerca de 10% do volume total do encéfalo, mas o seu córtex possui uma espantosa densidade de neurônios. Na sua vasta maioria, são minúsculos neurônios excitatórios, chamados de *células granulares*, cujos corpos celulares repousam na camada granular (Figura 14.21a, b). O número de neurônios granulares no cerebelo é praticamente igual ao número de todos os outros neurônios do SNC. O maior neurônio no córtex cerebelar é a célula de Purkinje, de ação inibitória, cujas aferências são as células granulares excitatórias da camada molecular. Já seus axônios inibitórios são enviados aos núcleos profundos do cerebelo (Figura 14.21c).

Diferentemente do cérebro, o cerebelo não é tão explicitamente dividido ao meio. Na linha média, as folhas parecem estender-se ininterruptamente de um lado a outro. O único detalhe que se distingue na linha média é uma protuberância que corre longitudinalmente, como uma espinha dorsal, sobre o cerebelo. Essa região mediana, chamada de **verme** (do latim, para “minhoca”), separa os dois **hemisférios cerebelares** laterais. O verme e os hemisférios representam importantes divisões funcionais. O verme envia eferências para as estruturas



▲ FIGURA 14.20

O cerebelo. (a) Visão dorsal do cerebelo humano, mostrando o verme e os hemisférios. (b) Visão de um plano mediano do encéfalo, mostrando os lóbulos do cerebelo. (c) Secção transversal do cerebelo, mostrando o córtex e os núcleos cerebelares profundos.



► FIGURA 14.21

Neurônios do córtex cerebelar.

(a) Secção histológica perpendicular às folhas do córtex cerebelar. Corantes fluorescentes tingem em verde a camada molecular e, em azul, a camada granular. (b) Visão mais aproximada das camadas do córtex cerebelar. (c) Célula de Purkinje após ter sido injetado um corante fluorescente com a ponta de um microeletrodo. (Fonte: partes a e b adaptadas de Tom Deerinck e Mark Ellisman, National Center for Microscopy and Imaging Research; parte c adaptada de Tetsuya Tatsukawa, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japão)

do tronco encefálico, que contribuem para as vias espinhais ventromediais descendentes que, como discutimos, controlam a musculatura axial. Os hemisférios estão relacionados com outras estruturas encefálicas que contribuem para as vias laterais, sobretudo o córtex cerebral. Para fins de ilustração, focalizaremos o cerebelo lateral, particularmente importante para os movimentos dos membros.

A Alça Motora Através do Cerebelo Lateral

O circuito mais simples envolvendo o cerebelo lateral constitui ainda outra alça, mostrada esquematicamente na Figura 14.22. Os axônios chegando das células piramidais da camada V do córtex sensorio-motor – áreas frontais 4 e 6, as áreas somatossensoriais do giro pós-central e as áreas parietais posteriores – formam uma projeção maciça para aglomerados de células na ponte, os **núcleos pontinhos**, que, por sua vez, alimentam o cerebelo. Para apreciar as dimensões

desarticulada e descoordenada. Contudo, a prática leva à perfeição. À medida que você aperfeiçoa tal habilidade, os movimentos tornam-se suaves, até que, no final, você os desempenha quase que inconscientemente. Esse processo representa a criação de um novo programa motor, que gera as sequências apropriadas necessárias para o movimento sem a necessidade de controle consciente.

Lembre-se que a palavra “cerebelo” deriva do latim para “pequeno cérebro”. O cerebelo age como um pequeno cérebro dentro do cérebro, determinando, inconscientemente, que os programas de habilidades motoras sejam executados corretamente e ajustados sempre que sua execução não conseguir atender às expectativas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Retornemos, uma última vez, ao exemplo do lançador de beisebol para juntarmos as peças do quebra-cabeça do controle motor. Imagine o arremessador caminhando até sua base. Os circuitos espinhais do reflexo extensor cruzado são ativados e coordenados por comandos descendentes nas vias ventromediais. Extensores contraem, flexores relaxam; flexores contraem, extensores relaxam.

Uma vez na base, o lançador estende sua mão e o árbitro deixa cair uma nova bolinha. O peso adicional estira os flexores do braço. Axônios do grupo Ia se ativam e, por comunicação monossináptica, excitam os neurônios motores que inervam os flexores. Os músculos contraem para segurar a bola contra a gravidade.

Agora, ele está pronto para arremessar a bola. Seu neocórtex está totalmente engajado e ativo enquanto olha para o receptor, esperando pelo sinal de mão referente ao tipo de arremesso a ser usado. Ao mesmo tempo, as vias ventromediais estão operando para manter sua posição ereta. Apesar de seu corpo estar parado, os neurônios dos cornos ventrais da medula espinhal estão disparando constantemente sob a influência das vias ventromediais, mantendo ativados os extensores da parte inferior da perna.

O receptor faz o sinal para o arremessador lançar a bola em curva. A informação sensorial é comunicada do córtex occipital ao córtex parietal e pré-frontal. Essas regiões, juntamente com a área 6, começam a planejar a estratégia de movimento.

O rebatedor sobe na plataforma e se coloca em prontidão. A atividade que passa pelos núcleos da base aumenta, acionando a iniciação do arremesso. Em resposta a essa entrada ao córtex cerebral, a atividade da AMS aumenta, seguida imediatamente pela ativação de M1. Agora, instruções são emitidas aos axônios das vias laterais. O cerebelo, ativado pelas entradas corticopontocerebelares, utiliza essas instruções para coordenar o *timing* e a força da atividade descendente, desencadeando a sequência correta de contrações musculares. Aferências de origem cortical para a formação reticular promovem a liberação dos músculos antigravitacionais do controle reflexo. Por fim, os sinais das vias laterais ativam os neurônios e os interneurônios motores da medula espinhal, causando a contração dos músculos dos braços e das pernas.

O arremessador gira o braço e lança a bola. O batedor rebate. A bola voa sobre a cerca do lado esquerdo do campo. A multidão vai, o treinador do arremessador xinga, o patrocinador franze a testa. Mesmo com o cerebelo do arremessador operando para reajustar o próximo arremesso, seu corpo reage. Seu rosto enrubescer, ele transpira e está com raiva e ansioso. Entretanto, essas últimas reações não são de responsabilidade do sistema motor somático. São assuntos da Parte III, O Encéfalo e o Comportamento.



PALAVRAS-CHAVE

Tractos Espinhais Descendentes

via lateral (p. 485)
via ventromedial (p. 485)
tracto corticospinal (p. 486)
córtex motor (p. 486)
tracto piramidal (p. 486)
tracto rubrospinal (p. 486)
núcleo rubro (p. 486)
tracto vestibulospinal (p. 489)
tracto tectospinal (p. 489)
formação reticular (p. 490)
tracto reticulospinal pontino (p. 490)
tracto reticulospinal bulbar (p. 491)

O Planejamento do Movimento pelo Córtex Cerebral

córtex motor primário (M1) (p. 492)
área pré-motora (APM) (p. 493)
área motora suplementar (AMS) (p. 493)
neurônios-espelho (p. 496)

Os Núcleos da Base

núcleo ventrolateral (VL) (p. 498)
núcleos da base (p. 498)
núcleo caudado (p. 498)
putâmen (p. 498)
globo pálido (p. 498)
núcleo subtalâmico (p. 498)
substância *nigra* (p. 498)

estriado (p. 498)
doença de Parkinson (p. 501)
doença de Huntington (p. 503)
balismo (p. 504)

A Iniciação do Movimento pelo Córtex Motor Primário

faixa motora (p. 506)
código de população (p. 508)

O Cerebelo

cerebelo (p. 510)
ataxia (p. 511)
verme (p. 513)
hemisférios cerebelares (p. 513)
núcleos pontinos (p. 514)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Liste os componentes das vias espinhais descendentes lateral e ventromedial. Que tipo de movimento cada via controla?
2. Você é um neurologista e está na presença de um paciente que tem o seguinte sintoma: uma incapacidade para mover independentemente os dedos do pé esquerdo, mas com todos os outros movimentos (caminhar, movimentos independentes dos dedos da mão) aparentemente intactos. Você suspeita de uma lesão na medula. Em que parte?
3. A tomografia por emissão de pósitrons pode ser utilizada para medir o fluxo sanguíneo no córtex cerebral. Quais partes do córtex apresentam fluxo sanguíneo aumentado quando se solicita a um indivíduo que pense em movimentar seu dedo da mão direita?
4. Por que L-dopa é utilizada para tratar doença de Parkinson? Como esse medicamento é capaz de aliviar os sintomas?
5. Cada uma das células de Betz dispara mesmo com uma variação considerável na direção do movimento. Como elas podem trabalhar em conjunto para comandar um movimento preciso?
6. Esquematize a alça motora que passa pelo cerebelo. Quais distúrbios do movimento resultam de lesões no cerebelo?



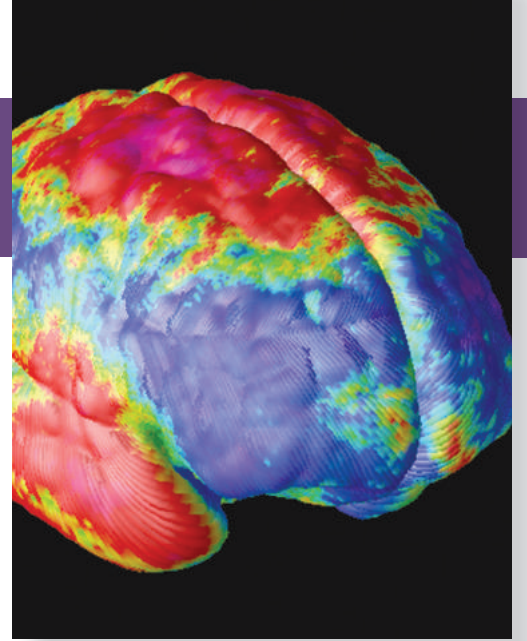
LEITURAS ADICIONAIS

Alstermark B, Isa T. 2012. Circuits for skilled reaching and grasping. *Annual Review of Neuroscience* 35:559-578.
Blumenfeld H. 2011. *Neuroanatomy Through Clinical Cases*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
Donoghue J, Sanes J. 1994. Motor areas of the cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology* 11:382-396.
Foltynie T, Kahan J. 2013. Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment. *Journal of Neurology* 260:1433-1440.

Glickstein M, Doron K. 2008. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum* 7:589-594.
Graziano M. 2006. The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annual Review of Neuroscience* 29:105-134.
Lemon RN. 2008. Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience* 31:195-218.
Rizzolatti G, Sinigaglia C. 2008. *Mirrors in the Brain: How Our Minds Share Actions and Emotions*. New York: Oxford University Press.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PARTE III



O Encéfalo e o Comportamento

CAPÍTULO 15

O Controle Químico do Encéfalo e do Comportamento 521

CAPÍTULO 16

Motivação 551

CAPÍTULO 17

O Sexo e o Sistema Nervoso 579

CAPÍTULO 18

Os Mecanismos da Emoção no Encéfalo 615

CAPÍTULO 19

Os Ritmos do Encéfalo e o Sono 645

CAPÍTULO 20

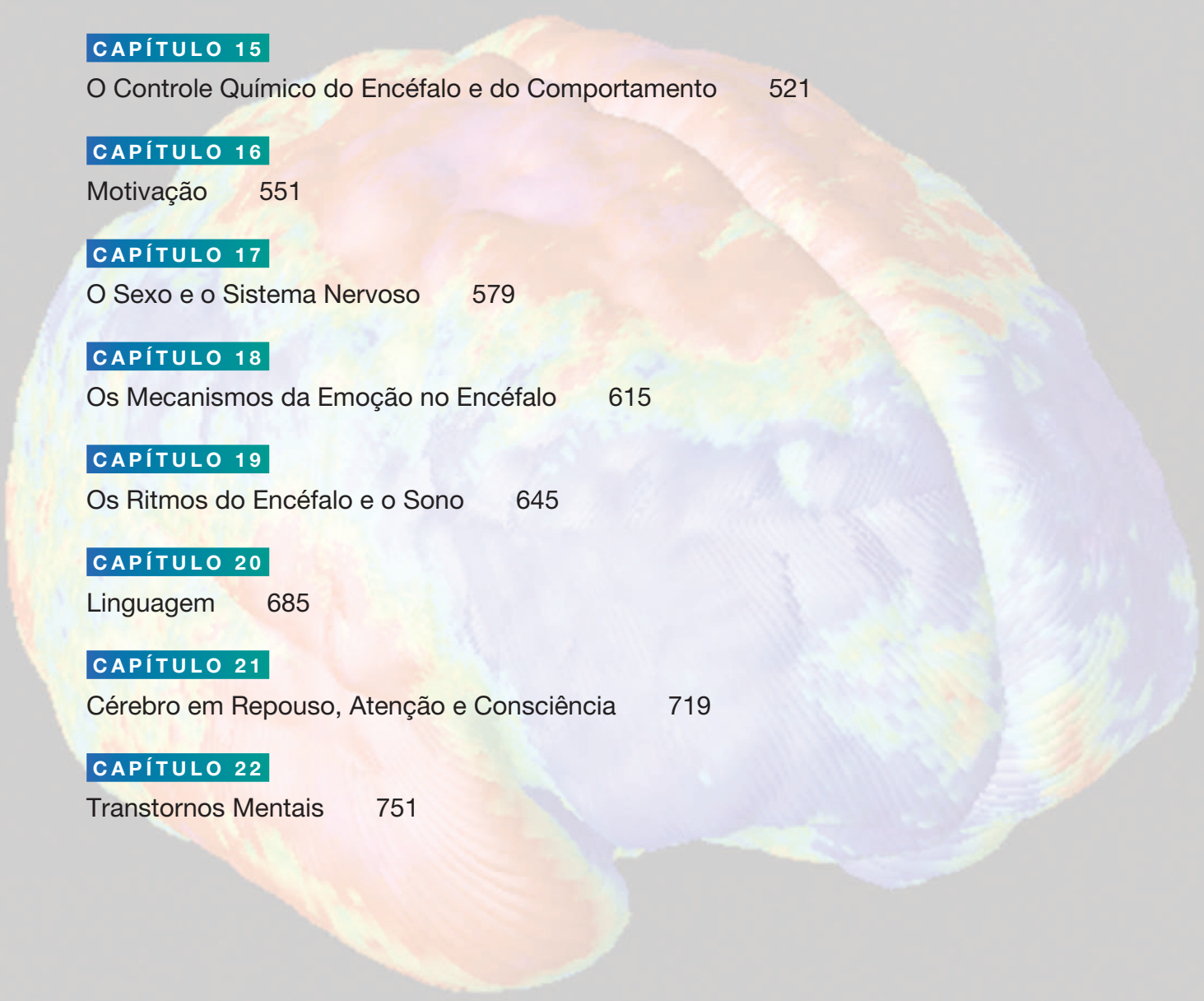
Linguagem 685

CAPÍTULO 21

Cérebro em Repouso, Atenção e Consciência 719

CAPÍTULO 22

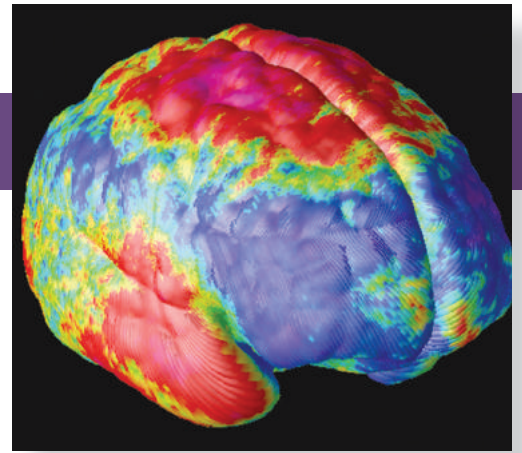
Transtornos Mentais 751



Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 15

O Controle Químico do Encéfalo e do Comportamento



INTRODUÇÃO

O HIPOTÁLAMO SECRETOR

Uma Visão Geral do Hipotálamo

Homeostasia

Estrutura e Conexões do Hipotálamo

Vias para a Hipófise

Controle Hipotalâmico da Neuro-Hipófise

Controle Hipotalâmico da Adeno-Hipófise

QUADRO 15.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Estresse e o Encéfalo

O SISTEMA NERVOSO VISCERAL

Circuitos do SNV

Divisões Simpática e Parassimpática

A Divisão Entérica

Controle Central do SNV

Neurotransmissores e a Farmacologia da Função Neuro-Visceral

Neurotransmissores Pré-Ganglionares

Neurotransmissores Pós-Ganglionares

OS SISTEMAS MODULATÓRIOS DE PROJEÇÃO DIFUSA DO ENCÉFALO

Anatomia e Funções dos Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa

QUADRO 15.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Você Come Aquilo que Você É

O Locus Coeruleus Noradrenérgico

QUADRO 15.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Investigando os Neurônios Noradrenérgicos Centrais, por Floyd Bloom

Os Núcleos Serotoninérgicos da Rafe

Áreas Dopaminérgicas: a Substância Nigra e a Área Tegmentar Ventral

Os Complexos Colinérgicos do Prosencéfalo Basal e do Tronco Encefálico

Fármacos e os Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa

Alucinógenos

Estimulantes

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Deve ser óbvio, a essa altura, que o conhecimento da organização das conexões sinápticas é essencial para a compreensão do funcionamento do encéfalo. Não é por amor ao grego e ao latim que insistimos na neuroanatomia! A maior parte das conexões que descrevemos é precisa e específica. Por exemplo, para você conseguir ler estas palavras, deve haver um mapeamento neural de alta resolução da luz que cai sobre a sua retina – de que outra forma você poderia ver o pontinho no ponto de interrogação? A informação deve ser levada ao SNC e distribuída de forma precisa a muitas partes do encéfalo, para ser processada e coordenada com o controle dos neurônios motores que regulam finamente os seis músculos de cada olho, à medida que ele percorre a página.

Além da precisão anatômica, a comunicação ponto a ponto nos sistemas motor e sensorial requer mecanismos que restrinjam a comunicação sináptica à fenda entre o terminal axonal e o seu alvo. Não é possível ao glutamato liberado no córtex somatossensorial ativar neurônios no córtex motor! Além disso, a transmissão deve ser breve o suficiente para permitir respostas rápidas a novas informações sensoriais aferentes. Assim, nessas sinapses, apenas quantidades muito pequenas do neurotransmissor são liberadas a cada impulso, e essas moléculas são rapidamente degradadas por enzimas ou captadas por células próximas. As ações pós-sinápticas nos canais iônicos ativados por ligante duram apenas enquanto o ligante estiver na fenda, no máximo uns poucos milissegundos. Muitos terminais axonais também possuem “autorreceptores” pré-sinápticos, os quais detectam a concentração do transmissor na fenda e inibem sua liberação se a concentração se tornar muito alta. Esses mecanismos asseguram que esse tipo de transmissão sináptica seja bem delimitada, tanto no tempo quanto no espaço.

Os mecanismos elaborados que restringem a comunicação sináptica ponto a ponto são de certo modo semelhantes àqueles das telecomunicações. Sistemas de telefonia tornam possíveis conexões muito específicas entre um lugar e outro; sua mãe em Tacoma pode falar com você em Providence para lembrá-lo que o aniversário dela foi na semana passada. As linhas telefônicas ou as transmissões em celulares atuam como conexões sinápticas precisas. A influência de um neurônio (sua mãe) é direcionada para um pequeno número de neurônios (neste caso, apenas você). A mensagem embaraçosa é limitada apenas aos seus ouvidos. A influência de um neurônio sobre um dos sistemas, motor ou sensorial, discutidos até aqui normalmente estende-se para as poucas dúzias ou poucas centenas de células com as quais ele estabelece sinapses – uma ligação telefônica entre um grupo de pessoas, certamente, mas ainda assim relativamente específica.

Agora, imagine sua mãe sendo entrevistada em um programa que é retransmitido via satélite para uma rede de televisão. A ampla transmissão via satélite pode permitir que ela diga a milhões de pessoas que você esqueceu o aniversário dela, e o alto-falante em cada aparelho de TV anunciará a mensagem a quem estiver ouvindo. Da mesma forma, certos neurônios comunicam-se com centenas de milhares de outras células. Esses sistemas difusos tendem a atuar de forma relativamente lenta, ao longo de segundos a minutos. Devido às suas ações amplas e duradouras, esses sistemas no encéfalo são capazes de orquestrar comportamentos inteiros, desde o ato de adormecer até o de apaixonar-se. De fato, acredita-se que muitas das disfunções comportamentais conhecidas coletivamente como transtornos mentais resultem especificamente do desequilíbrio de alguns desses sistemas de neurotransmissores.

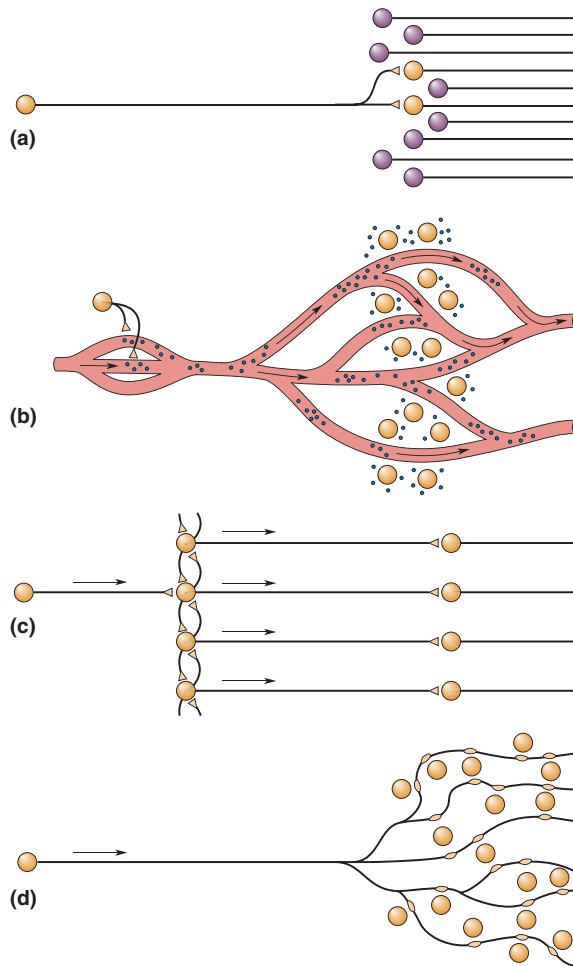
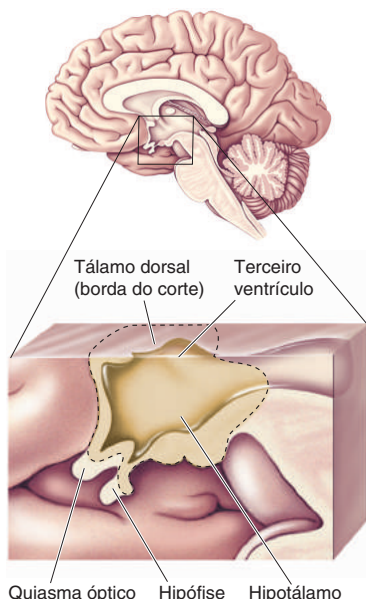


FIGURA 15.1

Padrões de comunicação no sistema nervoso. (a) A maior parte dos sistemas que discutimos neste livro podem ser descritos como ponto a ponto. O funcionamento adequado desses sistemas requer ativação sináptica específica das células-alvo e sinais de duração breve. Em contrapartida, três outros componentes do sistema nervoso atuam em grandes distâncias e por longos períodos. (b) Os neurônios do hipotálamo secretor afetam seus muitos alvos pela liberação de hormônios diretamente na corrente sanguínea. (c) Redes de neurônios interconectados do SNV podem trabalhar em conjunto para ativar tecidos em todo o corpo. (d) Os sistemas modulatórios de projeção difusa aumentam seu alcance por meio de projeções axonais amplamente divergentes.

Neste capítulo, consideraremos três componentes do sistema nervoso que operam de forma expandida no espaço e no tempo (Figura 15.1). Um componente é o *hipotálamo secretor*. Pela liberação de substâncias químicas diretamente na corrente sanguínea, o hipotálamo secretor pode influenciar funções no encéfalo e em todo o corpo. Um segundo componente, controlado via neural pelo hipotálamo, é o *sistema nervoso visceral* (SNV), que foi introduzido no Capítulo 7 (ver também a seguir). Empregando extensas interconexões distribuídas pelo organismo, o SNV controla simultaneamente as respostas de muitos órgãos internos, além de vasos sanguíneos e glândulas. O terceiro componente está anatomicamente restrito ao sistema nervoso central (SNC) e consiste em diversos grupos celulares inter-relacionados, diferindo em função do neurotransmissor utilizado. Todos esses grupos celulares aumentam seu alcance espacial com projeções axonais altamente divergentes e prolongam suas ações utilizando receptores metabotrópicos pós-sinápticos. Os membros desse componente do sistema nervoso são chamados de *sistemas modulatórios de projeção difusa do encéfalo*. Acredita-se que os sistemas de projeção difusa regulem, entre outras coisas, o nível de alerta e o humor.

Este capítulo será uma introdução geral a esses sistemas. Em capítulos posteriores, veremos como eles contribuem para comportamentos e estados específicos do encéfalo: motivação (Capítulo 16), comportamento sexual (Capítulo 17), emoção (Capítulo 18), sono (Capítulo 19) e transtornos psiquiátricos (Capítulo 22).



▲ FIGURA 15.2

A localização do hipotálamo e da hipófise. Essa é uma seção sagital mediana. Observe que o hipotálamo, cujas bordas estão indicadas por uma linha tracejada, forma a parede do terceiro ventrículo e situa-se abaixo do tálamo dorsal.

O HIPOTÁLAMO SECRETOR

Recordemos, do Capítulo 7, que o hipotálamo situa-se abaixo do tálamo, ao longo das paredes do terceiro ventrículo. Ele está conectado por um pedúnculo, ou haste, à glândula hipófise, que pende abaixo da base do encéfalo, logo acima do palato (céu da boca) (Figura 15.2). Embora esse pequeno agrupamento de núcleos represente menos de 1% da massa do encéfalo, a influência do hipotálamo na fisiologia do corpo é enorme. Faremos um breve passeio pelo hipotálamo e, em seguida, enfocaremos algumas das formas pelas quais ele exerce sua poderosa influência.

Uma Visão Geral do Hipotálamo

O hipotálamo e o tálamo dorsal são adjacentes, mas suas funções são muito diferentes. Como vimos nos sete capítulos anteriores, o tálamo dorsal situa-se no caminho de todas as vias ponto a ponto que têm o neocórtex por destino. Assim, a destruição de uma pequena parte do tálamo dorsal pode produzir discretos déficits sensoriais ou motores: um pequeno ponto cego no campo visual ou a perda da percepção em uma parte da pele. Em contrapartida, o *hipotálamo integra respostas somáticas e viscerais de acordo com as necessidades do encéfalo*. Uma pequena lesão no hipotálamo pode produzir distúrbios dramáticos e, frequentemente, fatais de funções corporais bastante amplas.

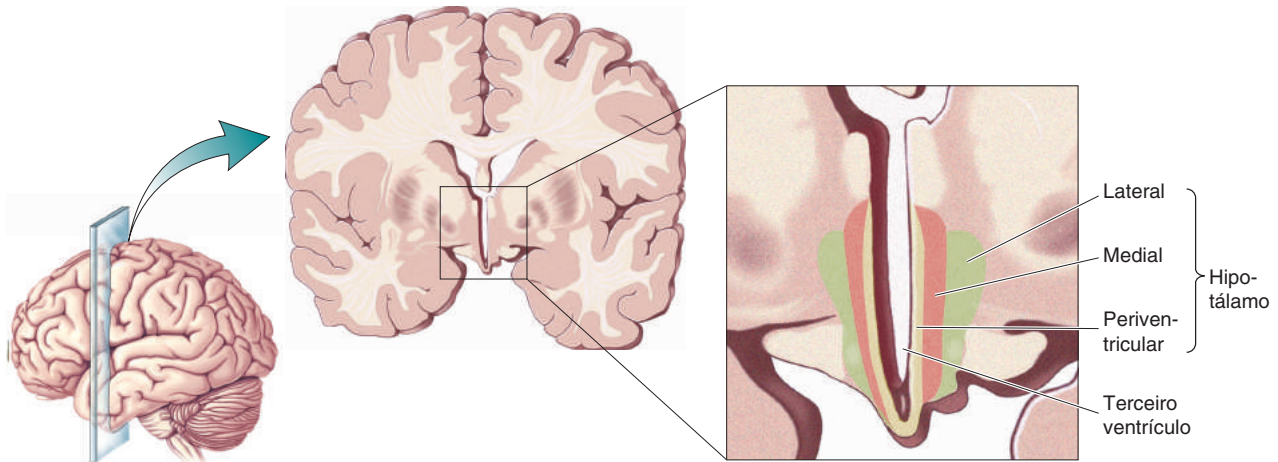
Homeostasia. Em mamíferos, os requerimentos para a vida incluem limites estreitos de temperatura e composição do sangue. O hipotálamo regula esses níveis em resposta a mudanças no ambiente externo. Esse processo regulador é chamado de **homeostasia**, a manutenção do ambiente interno do organismo dentro de estreitos limites fisiológicos.

Considere a regulação da temperatura. Reações bioquímicas em muitas células do organismo estão finamente ajustadas para ocorrer em torno de 37°C, e uma variação de pouco mais do que alguns graus em qualquer direção pode ser catastrófica. Células sensíveis à temperatura no hipotálamo detectam variações na temperatura do encéfalo e coordenam as respostas apropriadas. Por exemplo, se você andar sem roupas pela neve, o hipotálamo emite comandos que farão você tremer (gerando calor nos músculos), produzir calafrios (uma tentativa fútil de ericar nosso quase inexistente pelo para um melhor isolamento – um reflexo remanescente de nossos ancestrais peludos), e ficar roxo (desviando o sangue dos tecidos superficiais mais frios para manter a porção interna mais sensível aquecida). Em contrapartida, quando você decide correr nos trópicos, o hipotálamo ativa mecanismos de perda de calor que aumentam o rubor (desviando o sangue para tecidos superficiais, onde o calor pode ser irradiado para fora) e a sudorese (resfriando a pele por evaporação).

Outros exemplos de homeostasia são a fina regulação do volume sanguíneo, assim como da pressão, salinidade, acidez, pressão de oxigênio e concentração de glicose no sangue. As formas pelas quais o hipotálamo realiza esses diferentes tipos de regulação são bastante diversas.

Estrutura e Conexões do Hipotálamo. Cada lado do hipotálamo pode ser dividido em três zonas funcionais: lateral, medial e periventricular (Figura 15.3). As zonas lateral e medial apresentam extensas conexões com o tronco encefálico e o telencéfalo, e regulam certos tipos de comportamento, como veremos no Capítulo 16. Aqui, discutiremos apenas a terceira zona, que, na verdade, recebe muitas de suas aferências das outras duas.

A **zona periventricular** é assim denominada porque, com a exceção de uma fina região contendo neurônios deslocados lateralmente pelo tracto óptico



▲ FIGURA 15.3

Zonas do hipotálamo. O hipotálamo é dividido em três zonas funcionais: lateral, medial e periventricular. A zona periventricular recebe aferentes das outras zonas, do tronco encefálico e do telencéfalo. Células neurosecretoras na zona periventricular secretam hormônios para a corrente sanguínea. Outras células periventriculares controlam o sistema nervoso visceral.

(chamada de *núcleo supraóptico*), as células dessa região situam-se próximas à parede do terceiro ventrículo. Dentro dessa zona existe uma complexa mistura de neurônios com várias funções. Um grupo de células constitui o *núcleo supraquiasmático* (NSQ), que se situa logo acima do quiasma óptico. Essas células recebem inervação direta da retina, e sua função é sincronizar ritmos circadianos no ciclo diário claro-escuro (ver Capítulo 19). Outras células na zona periventricular controlam o SNV e regulam as eferências simpática e parassimpática para os órgãos viscerais. As células em um terceiro grupo, chamadas de *neurônios neurosecretores*, emitem axônios que seguem para baixo, para a haste da hipófise. São essas células que receberão nossa atenção agora.

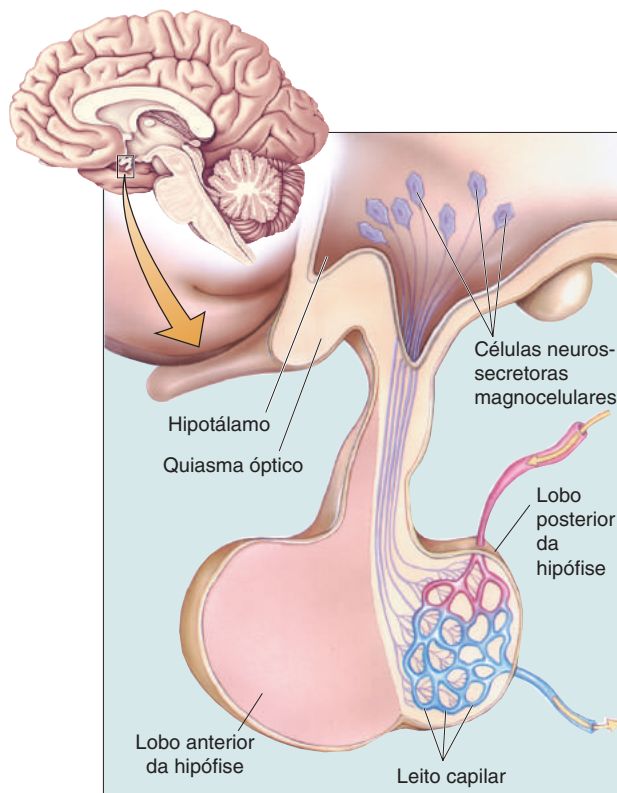
Vias para a Hipófise

Já dissemos que a hipófise está pendurada abaixo da base do encéfalo, o que é verdade, quando o encéfalo é levantado e removido do crânio. Em um encéfalo vivo, no entanto, a hipófise está cuidadosamente inserida em um nicho do osso da base do crânio. Ela possui essa proteção especial porque é a “porta-voz” de muitas das mensagens do hipotálamo para o resto do organismo. A hipófise tem dois lobos, um posterior e um anterior. O hipotálamo controla os dois lobos de diferentes formas.

Controle Hipotalâmico da Neuro-Hipófise. As maiores entre as células neurosecretoras hipotalâmicas, as **células neurosecretoras magnocelulares**, enviam seus axônios para baixo ao longo da haste da hipófise, entrando no lobo posterior (Figura 15.4). No final dos anos 1930, Ernst e Berta Scharer, trabalhando na Universidade de Frankfurt, na Alemanha, propuseram que esses neurônios liberam substâncias químicas diretamente nos capilares do lobo posterior. Na época, essa era uma ideia bastante radical. Já estava bem determinado que mensageiros químicos, denominados *hormônios*, eram liberados por glândulas na corrente sanguínea, mas ninguém havia pensado que um neurônio pudesse atuar como uma glândula, ou que um neurotransmissor pudesse agir como um hormônio. No entanto, os Scharer estavam corretos. As substâncias liberadas para o sangue pelos neurônios são agora chamadas de **neurormônios**.

► FIGURA 15.4

Células neurosecretoras magnocelulares do hipotálamo. Secção sagital mediana do hipotálamo e da hipófise. Células neurosecretoras magnocelulares secretam ocitocina e vasopressina diretamente em capilares do lobo posterior da hipófise.

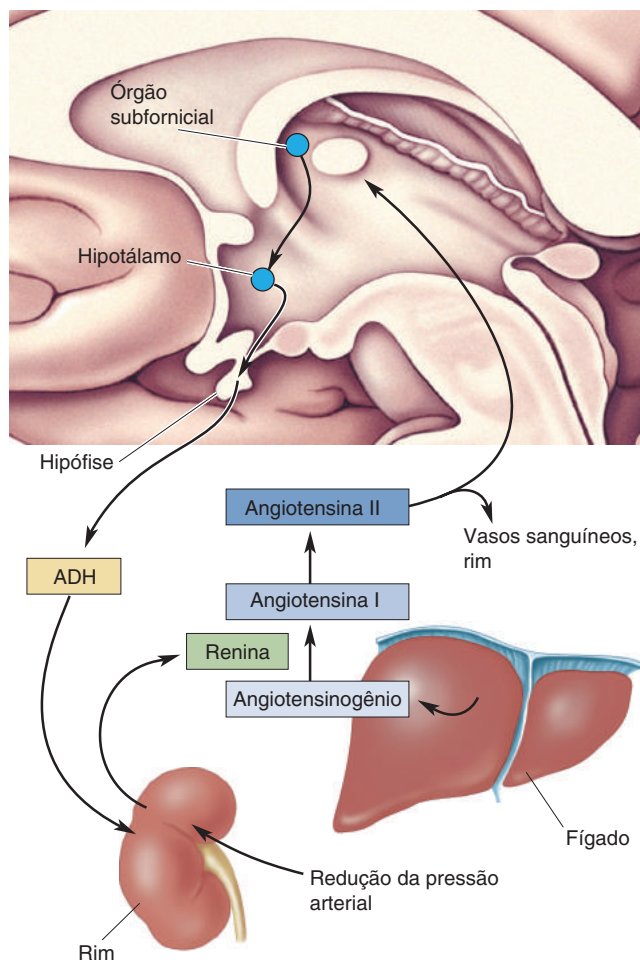


As células neurosecretoras magnocelulares liberam dois neurormônios na corrente sanguínea, ocitocina e vasopressina. Ambas as moléculas são peptídeos, e cada um deles consiste em uma cadeia de nove aminoácidos. A **ocitocina** é por vezes chamada de “hormônio do amor”, pois seus níveis aumentam durante comportamentos sexuais ou outros comportamentos íntimos, além de promover vínculos sociais (discutidos posteriormente, no Capítulo 17). Nas mulheres, esse neurormônio também desempenha um papel fundamental nos estágios finais da gestação, induzindo a contração do útero e facilitando o parto. Além disso, ela também estimula a ejeção de leite da glândula mamária. Todas as mães lactantes conhecem o complexo reflexo de ejeção do leite, que envolve neurônios ocitocinérgicos do hipotálamo. A liberação de ocitocina pode ser estimulada pelas sensações somáticas geradas pela sucção que o bebê faz. Entretanto, ver o bebê ou ouvi-lo chorar (mesmo o bebê de outra pessoa) também pode disparar a secreção de leite, independentemente do controle consciente da mãe. Em qualquer um desses casos, informação sobre um estímulo sensorial – somático, visual ou auditivo – chega ao córtex cerebral pela via principal, o tálamo, e o córtex, por fim, estimula o hipotálamo, disparando a liberação de ocitocina. O córtex também pode suprimir funções hipotalâmicas, como, por exemplo, quando a ansiedade inibe a produção de leite.

A **vasopressina**, também chamada de **hormônio antidiurético (ADH)**, regula os níveis volumétricos e de concentração salina no sangue. Quando alguém está privado de água, o volume sanguíneo diminui, e a concentração de sal no sangue aumenta. Essas mudanças são detectadas por receptores de pressão no sistema circulatório e por células sensíveis à concentração de sal no hipotálamo, respectivamente. Os neurônios que contêm vasopressina recebem informação sobre essas mudanças e respondem liberando vasopressina, que age diretamente nos rins e leva à retenção de água e à redução na produção de urina.

Quando a pressão e o volume sanguíneos estão baixos, a comunicação entre o encéfalo e os rins ocorre em ambos os sentidos (Figura 15.5). Os rins secretam no sangue uma enzima, chamada de *renina*. A atividade aumentada de renina desencadeia uma sequência de reações bioquímicas no sangue. O *angiotensinogênio*, uma proteína grande liberada pelo fígado, é convertido pela renina em *angiotensina I*, que é posteriormente hidrolisada, formando outro pequeno hormônio peptídico, a *angiotensina II*. A angiotensina II apresenta efeitos diretos sobre o rim e os vasos sanguíneos, ajudando a aumentar a pressão arterial. Contudo, a presença de angiotensina II no sangue também é detectada pelo *órgão subfornicial*, uma parte do telencéfalo desprovida de barreira hematencefálica. Células no órgão subfornicial projetam axônios para o hipotálamo, onde ativam, entre outras coisas, células neurosecretoras produtoras de vasopressina. Além disso, o órgão subfornicial ativa células na área lateral do hipotálamo, produzindo uma enorme sede, que motiva o comportamento de beber.

Pode ser difícil de aceitar, mas é verdade: nosso encéfalo é, em certa medida, controlado por nossos rins! Esse exemplo também ilustra o fato de que os modos pelos quais o hipotálamo mantém a homeostasia vão além do controle dos órgãos viscerais, e podem incluir respostas comportamentais. No Capítulo 16, estudaremos detalhadamente como o hipotálamo compele certos comportamentos.



◀ FIGURA 15.5

Comunicação entre os rins e o encéfalo. Quando o volume sanguíneo ou a pressão diminui, o rim secreta renina na corrente sanguínea. A renina no sangue promove a síntese do peptídeo angiotensina II, que excita neurônios do órgão subfornicial. Os neurônios subforniciais estimulam o hipotálamo, causando um aumento na produção de vasopressina (ADH) e sensação de sede.

Controle Hipotalâmico da Adeno-Hipófise. Diferentemente do lobo posterior, que é uma parte do encéfalo, o lobo anterior da hipófise é, na verdade, uma glândula. As células do lobo anterior sintetizam e secretam uma ampla variedade de hormônios que regulam as secreções de outras glândulas por todo o corpo (constituindo, juntas, o sistema endócrino). Os hormônios hipofisários atuam sobre as gônadas, as tireoides, as suprarrenais e as glândulas mamárias (Tabela 15.1). Por essa razão, a adeno-hipófise foi tradicionalmente descrita como a “glândula mestra” do corpo. O que controla, então, a adeno-hipófise? O hipotálamo secretor. *O próprio hipotálamo é a verdadeira glândula mestra do sistema endócrino.*

O lobo anterior está sob o controle de neurônios na área periventricular, chamados de **células neurosecretoras parvocelulares**. Esses neurônios hipotalâmicos não estendem seus axônios até o lobo anterior; em vez disso, comunicam-se com seus alvos por meio da corrente sanguínea (Figura 15.6). Esses neurônios secretam **hormônios hipofiseotróficos** em um leito capilar único e especializado, localizado no assoalho do terceiro ventrículo. Esses pequenos vasos sanguíneos correm para baixo pela haste da hipófise e se ramificam no lobo anterior. Essa rede de vasos sanguíneos é chamada de **circulação porta hipotalâmica-hipofisária**. Os hormônios hipofiseotróficos secretados por neurônios hipotalâmicos nessa circulação porta viajam pela corrente sanguínea até ligarem-se a receptores específicos na superfície das células hipofisárias. A ativação desses receptores faz as células da hipófise ou secretarem ou pararem de secretar hormônios para a circulação geral.

A regulação das glândulas suprarrenais ilustra como esse sistema funciona. Localizadas sobre os rins, as glândulas suprarrenais consistem em duas partes, um envoltório, chamado de **córtex da glândula suprarrenal**, e um centro, chamado de **medula suprarrenal**. O córtex da glândula suprarrenal produz um hormônio esteroide, chamado de **cortisol***, que, quando liberado na corrente sanguínea, atua em todo o organismo, mobilizando reservas de energia e promovendo a imunossupressão, preparando-nos para prosseguir frente a vários agentes estressores. De fato, um bom estímulo para a secreção de cortisol é o estresse, desde o estresse fisiológico, como, por exemplo, uma perda de sangue, até estímulos emocionais positivos, como, por exemplo, apaixonar-se, ou estresse psicológico, como a ansiedade pela proximidade de um exame.

*N. de T. O córtex da glândula suprarrenal produz hormônios esteroides, sendo o cortisol, citado pelos autores, o principal glicocorticoide em várias espécies, incluindo seres humanos. Em outras espécies, como ratos e camundongos, o principal glicocorticoide liberado em situações de estresse é a corticosterona.

TABELA 15.1 **Hormônios da Adeno-Hipófise**

Hormônio	Alvo	Ação
Hormônio foliculestimulante (FSH)	Gônadas	Ovulação; espermatogênese
Hormônio luteinizante (LH)	Gônadas	Maturação dos óvulos e do esperma
Hormônio estimulador da tireoide (TSH), também chamado de tireotrofina	Tireoide	Secreção de tiroxina (aumenta a taxa metabólica)
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); também chamado de corticotrofina	Córtex da glândula suprarrenal	Secreção de cortisol (mobiliza as reservas de energia; inibe o sistema imune; outras ações)
Hormônio do crescimento (GH) Prolactina	Todas as células Glândulas mamárias	Estímulo da síntese proteica Crescimento das mamas e secreção de leite

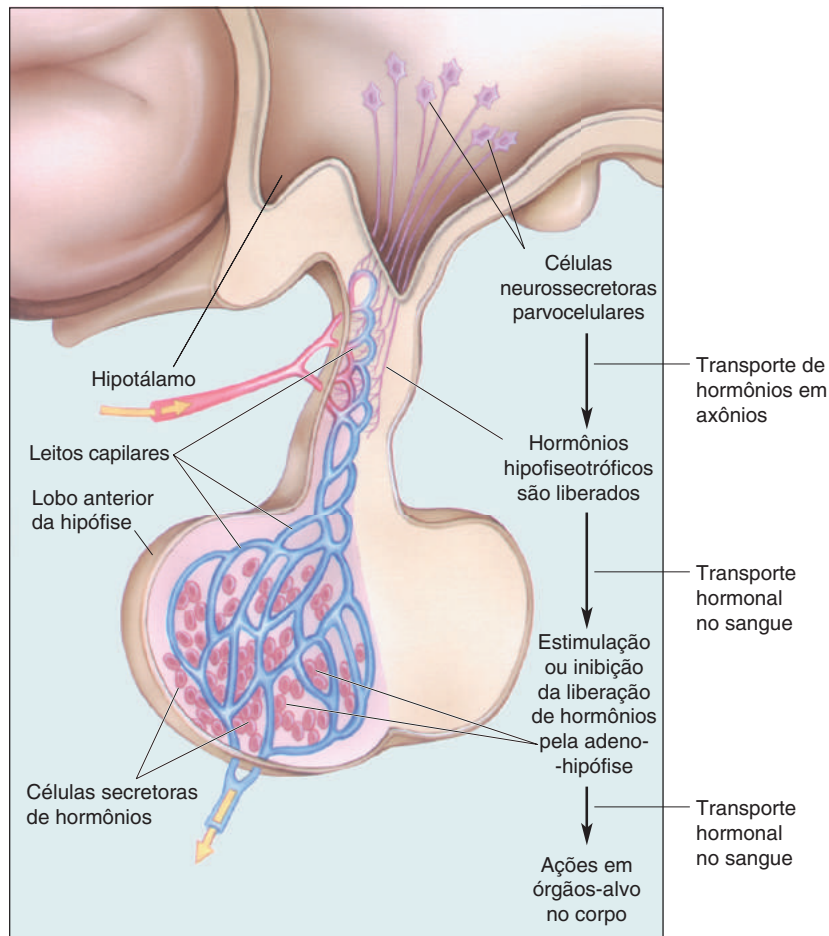


FIGURA 15.6

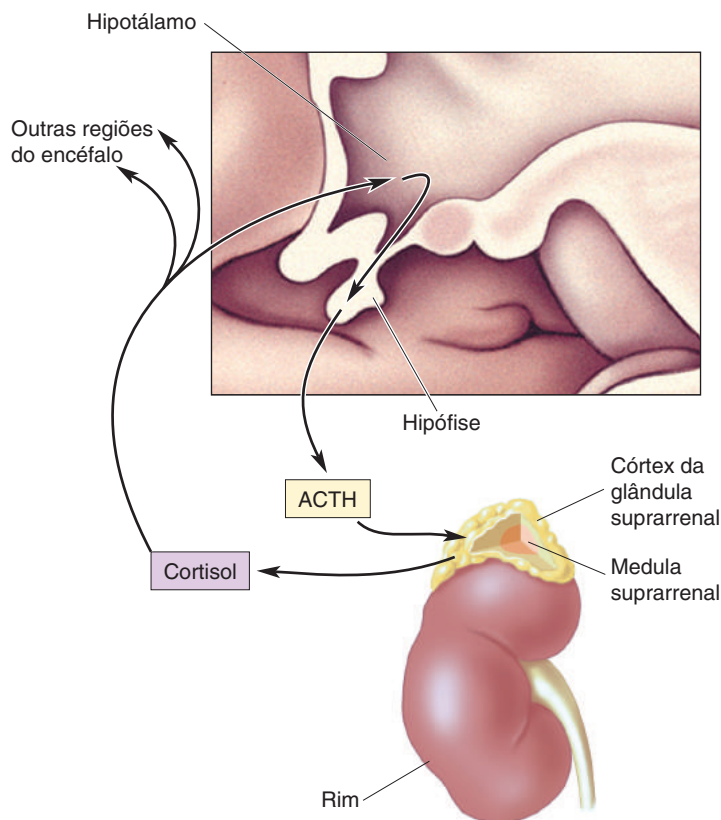
Células neurosecretoras parvocelulares do hipotálamo. Células neurosecretoras parvocelulares secretam hormônios hipofiseotróficos em leitos capilares especializados da circulação porta hipotálamo-hipofisária. Esses hormônios chegam ao lobo anterior da hipófise, onde estimulam ou inibem a liberação de hormônios hipofisários por células secretoras.

As células neurosecretoras parvocelulares, que controlam o córtex da glândula suprarrenal, determinam se um estímulo é um estressor ou não (definido pela liberação ou não de cortisol). Esses neurônios se situam no hipotálamo periventricular e liberam um peptídeo, denominado *hormônio liberador de corticotrofina* (CRH), na circulação porta hipofisária. O CRH circula na curta distância até a adeno-hipófise, onde, dentro de cerca de 15 segundos, estimula a liberação de *corticotrofina*, ou *hormônio adrenocorticotrófico* (ACTH). O ACTH é liberado na circulação geral e viaja até o córtex da glândula suprarrenal, onde, em poucos minutos, estimula a liberação de cortisol (Figura 15.7).

Os níveis sanguíneos de cortisol são, em parte, autorregulados. O cortisol é um *esteroide*, uma classe de biomoléculas relacionadas ao colesterol. Assim, o cortisol é uma molécula lipofílica (“amiga de lipídeos”), difunde-se facilmente em membranas lipídicas e cruza rapidamente a barreira hematoencefálica. No encéfalo, o cortisol interage com receptores específicos, que levam à inibição da liberação de CRH, garantindo, assim, que os níveis de cortisol circulante não se tornem demasiadamente altos. Os médicos precisam ter em mente essa regulação por retroalimentação quando prescrevem prednisona, uma forma sintética do cortisol. A prednisona é um medicamento poderoso, frequentemente utilizada como anti-inflamatório. Quando administrada por diversos dias, contudo, a prednisona circulante “engana” o encéfalo, que entende que os níveis de cortisol liberado naturalmente estão muito altos e, conseqüentemente, inibe a liberação de CRH e a produção de cortisol no córtex da glândula suprarrenal.

► FIGURA 15.7

A resposta ao estresse. Em condições de estimulação fisiológica, emocional ou psicológica (i.e., durante o estresse), o hipotálamo periventricular secreta hormônio liberador de corticotrofina (CRH) na circulação porta hipotalâmica-hipofisária. Isso estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para a circulação geral. O ACTH estimula a liberação de cortisol do córtex da glândula suprarrenal. O cortisol pode atuar diretamente em neurônios hipotalâmicos, assim como em outros neurônios em diferentes partes do encéfalo.



A interrupção abrupta do tratamento com prednisona não dá ao córtex da glândula suprarrenal tempo suficiente para aumentar a produção de cortisol e pode, então, resultar no que denominamos *insuficiência suprarrenal*. Entre os sintomas de insuficiência suprarrenal estão grave dor abdominal e diarreia, pressão arterial extremamente baixa e alterações do humor e da personalidade. A insuficiência suprarrenal também é característica de uma doença rara, chamada de *doença de Addison*, assim denominada em função de o médico britânico Thomas Addison ter sido o primeiro a descrever essa condição, em 1849. Addison reconheceu que uma causa dessa constelação de sintomas é a degeneração da glândula suprarrenal. Talvez o paciente mais famoso com a doença de Addison tenha sido o presidente norte-americano John F. Kennedy. Kennedy submetia-se diariamente a uma terapia de reposição hormonal para compensar a redução do cortisol, um fato que foi escondido durante o período em que foi presidente, para proteger sua imagem de jovem vigoroso.

A contraparte da insuficiência suprarrenal é uma condição denominada *doença de Cushing*, causada por disfunção da glândula hipófise, o que resulta em níveis elevados de ACTH e, consequentemente, de cortisol. Os sintomas incluem rápido ganho de peso, imunossupressão, insônia, prejuízo da memória e irritabilidade. Não é de se estranhar que os sintomas da doença de Cushing sejam frequentemente efeitos colaterais do tratamento com prednisona. A miríade de alterações comportamentais causadas por excesso (ou deficiência) de cortisol pode ser explicada pelo fato de que neurônios contendo receptores para o cortisol encontram-se amplamente distribuídos pelo encéfalo, não apenas no hipotálamo. Nessas outras regiões do SNC, efeitos significantes do cortisol sobre a atividade neuronal têm sido demonstrados. Assim, a liberação de hormônios hipofisotróficos por células do hipotálamo secretor pode produzir amplas alterações na fisiologia do encéfalo e do resto do organismo (Quadro 15.1).



QUADRO 15.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Estresse e o Encéfalo

O encéfalo gera o estresse biológico em resposta a estímulos reais ou imaginários. As muitas respostas fisiológicas associadas ao estresse ajudam a proteger o corpo e o encéfalo dos perigos que inicialmente desencadearam o estresse. Contudo, o estresse, em doses crônicas, também pode ter efeitos prejudiciais e insidiosos. Os neurocientistas estão apenas começando a compreender as relações entre o estresse, o encéfalo e o dano cerebral.

O estresse leva à liberação do hormônio esteroide cortisol pelo córtex da glândula suprarrenal. O cortisol viaja pela corrente sanguínea até o encéfalo e liga-se a receptores no citoplasma de muitos neurônios. Os receptores ativados viajam para o núcleo da célula, onde estimulam a transcrição gênica e, em seguida, a síntese proteica. Uma consequência da ação do cortisol é que uma maior quantidade de Ca^{2+} entra na célula através de canais iônicos dependentes de voltagem. Isso pode ocorrer devido a uma alteração direta nos canais, ou pode ser causado indiretamente, por mudanças no metabolismo energético celular. Seja qual for o mecanismo, o cortisol presumivelmente desencadeia, a curto prazo, mudanças que tornam o encéfalo apto a lidar com o estresse – talvez por ajudá-lo a encontrar uma maneira de evitá-lo!

E os efeitos do estresse crônico e inevitável? No Capítulo 6, vimos que cálcio demais pode ser uma coisa ruim. Se os neurônios se sobrecarregarem com cálcio, eles morrem (excitotoxicidade). A questão surge naturalmente: o cortisol pode matar? Bruce McEwen e colaboradores, na Universidade Rockefeller, e Robert Sapolsky e colaboradores, na Universidade Stanford, têm estudado essa questão no encéfalo de ratos. Eles descobriram que injeções diárias de corticosterona (o glicocorticoide do rato) aplicadas por diversas semanas levam à retração de dendritos em muitos neurônios com

receptores para corticosterona. Poucas semanas depois, essas células começaram a morrer. Resultados similares foram encontrados quando, em vez de receberem injeções diárias de hormônios, os ratos foram estressados diariamente.

Os estudos de Sapolsky com babuínos no Quênia revelaram prejuízos adicionais do estresse crônico. Os babuínos selvagens mantêm uma complexa hierarquia social, e os machos subordinados mantêm-se afastados dos machos dominantes sempre que podem. Durante um ano em que a população dos babuínos aumentou enormemente, camponeses locais capturaram muitos dos animais para prevenir a destruição de suas plantações. Incapazes de escapar dos machos dominantes nas jaulas, muitos dos machos subordinados morreram – não por ferimentos ou subnutrição, mas aparentemente devido a efeitos graves e contínuos induzidos pelo estresse. Eles apresentavam úlceras gástricas, colite, hipertrofia das glândulas suprarrenais e extensa degeneração de neurônios em seus hipocampos. Estudos subsequentes sugerem que é o efeito direto do cortisol que lesiona o hipocampo. Esses efeitos do cortisol e do estresse se assemelham aos efeitos do envelhecimento no encéfalo. De fato, pesquisas têm mostrado claramente que o estresse crônico causa envelhecimento prematuro do encéfalo.

Em seres humanos, exposição aos horrores da guerra, abuso sexual e outros tipos de violência extrema podem levar ao transtorno do estresse pós-traumático, com sintomas de grande ansiedade, distúrbios de memória e pensamentos recorrentes. Estudos com imagens têm consistentemente encontrado alterações degenerativas nos encéfalos das vítimas, sobretudo no hipocampo. No Capítulo 22, veremos que o estresse e a resposta do encéfalo a ele desempenham um papel central em diversos transtornos psiquiátricos.

O SISTEMA NERVOSO VISCERAL

Além de controlar os ingredientes dessa sopa hormonal que flui por nossas veias, a zona periventricular do hipotálamo também controla o **sistema nervoso visceral (SNV)** – comumente denominado “**autônomo**” (SNA) ou “**vegetativo**” (SNV)*. O SNV é uma extensa rede de neurônios interconectados e amplamente distribuídos nas cavidades do organismo, composto por três divisões, simpática, parassimpática e entérica. O termo original, *autonomia*, vem do grego para “independente”, visto que muitas vezes as funções do SNV são executadas automaticamente, sem controle voluntário consciente. São também funções altamente

*N. de T. Apesar de ser tradicionalmente conhecido como “sistema nervoso autônomo”, ou, por vezes, “vegetativo”, ambos os termos, “autônomo” e “vegetativo”, são, mais que imprecisos, *incorretos* (Sharpey-Schafer, J Physiol 71(4):362–363, 1931; Rasia-Filho, Adv Physiol Educ 30:9–12, 2006). Trata-se de uma porção heterogênea e conceitualmente mal-definida do sistema nervoso, que inerva sobretudo vísceras. O ideal, porém, seria dispormos de um termo mais conciso e objetivo: partindo do consenso de que o sistema possui três subdivisões – simpática, parassimpática e entérica – nossa equipe de revisores, junto com o colega Alberto Rasia-Filho (UFCSA), vêm propondo substituir as siglas agrupadoras SNA e SNV por SNT – que corresponde à expressão “sistema nervoso tripartite”, o que evitaria perpetuar conceitos errôneos. Como estamos apenas traduzindo um livro-texto conhecido, optamos, nesta tradução, por manter a sigla SNV, já usada em traduções anteriores, mas aqui o “V” refere-se a “Visceral”. Complementarmente, ao longo deste livro, sempre que fazemos referência apenas a uma de suas subdivisões, a nomenclatura utilizada pode ser mais restrita, por exemplo, “sistema nervoso simpático”.

coordenadas. Imagine uma crise súbita: uma certa manhã, você está em aula, fazendo palavras cruzadas, e o professor subitamente o chama para o quadro negro, para resolver uma equação aparentemente impossível. Você está frente a uma clássica situação de luta ou fuga, e seu corpo reage de acordo, mesmo que sua mente consciente considere freneticamente se deve errar tudo ou se desculpar humildemente. Seu SNV dispara uma série de respostas fisiológicas, incluindo aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, diminuição das funções digestivas e mobilização das reservas de glicose. Essas respostas são todas produzidas pela divisão correspondente ao **sistema nervoso simpático**. Agora, imagine seu alívio quando a campainha que indica o término da aula toca subitamente, salvando-o de uma situação embaraçosa e da ira do professor. Você senta em sua cadeira, respira profundamente e lê a dica para a palavra 24 na vertical. Dentro de poucos minutos, as respostas simpáticas diminuem, e as funções de outra divisão, o **sistema nervoso parassimpático**, voltam a aumentar: sua frequência cardíaca diminui, e a pressão arterial cai, as funções digestivas voltam a trabalhar em seu desjejum, e você para de suar.

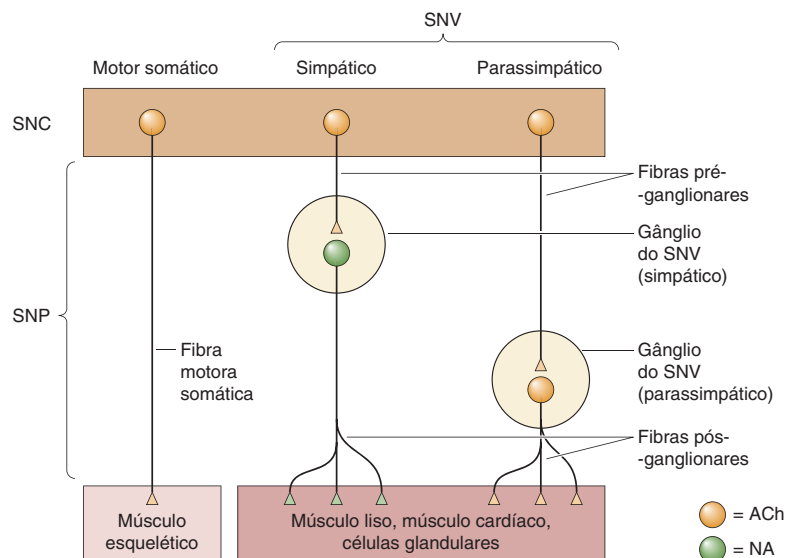
Você pode nem ter se movido de sua cadeira durante esse evento desagradável. Talvez não tenha sequer movido seu lápis. Entretanto, as funções internas de seu corpo reagiram drasticamente. De modo diferente do *sistema motor somático*, cujos neurônios motores alfa podem rapidamente ativar músculos esqueléticos com uma alta precisão espacial, as ações do SNV são geralmente múltiplas, distribuídas e relativamente lentas, ou seja, é uma divisão funcional que opera em tempo e espaço expandidos. Além disso, ao contrário do sistema motor somático, que pode apenas excitar seus alvos periféricos, o SNV opera principalmente mediante um balanço entre excitação e inibição sinápticas, para, deste modo, obter um controle amplo, coordenado e graduado.

Circuitos do SNV

Juntos, o sistema motor somático e o SNV constituem a totalidade das eferências neurais do SNC. O sistema motor somático tem uma única função: innervar e comandar as fibras musculares esqueléticas. O SNV tem a complexa tarefa de comandar *todos os outros* tecidos e órgãos innervados no corpo. Ambos os sistemas têm neurônios motores superiores no encéfalo, que enviam comandos aos neurônios motores inferiores, os quais innervam as estruturas-alvo fora do sistema nervoso. Contudo, eles possuem algumas diferenças interessantes (Figura 15.8).

► FIGURA 15.8

A organização dos três eferentes neurais do SNC. A única eferência do sistema motor somático são os neurônios motores inferiores no corno ventral da medula espinhal e no tronco encefálico, que controlam os músculos esqueléticos. As funções viscerais, como a salivação, a sudorese e a estimulação genital, dependem das divisões simpática e parassimpática do SNV, cujos neurônios motores inferiores (i.e., os neurônios pós-ganglionares) situam-se fora do SNC, nos gânglios neurovegetativos.



Os corpos celulares de todos os neurônios motores somáticos inferiores situam-se dentro do SNC – no corno ventral da medula espinhal, ou no tronco encefálico. Os corpos celulares de todos os neurônios motores inferiores do SNV situam-se fora do sistema nervoso central, dentro de agrupamentos celulares denominados **gânglios viscerais**. Os neurônios nesses gânglios são chamados de **neurônios pós-ganglionares**. Os neurônios pós-ganglionares são controlados por **neurônios pré-ganglionares**, cujos corpos celulares situam-se na medula espinhal e no tronco encefálico. Assim, o sistema motor somático controla seus alvos (músculos esqueléticos) por meio de uma *via monossináptica*, ao passo que o SNV influencia seus alvos (músculos lisos, músculo cardíaco e glândulas) usando uma *via dissináptica*.

Divisões Simpática e Parassimpática. As divisões simpática e parassimpática operam em paralelo, mas utilizam vias bastante distintas quanto às suas estruturas e a seus sistemas de neurotransmissores. Axônios pré-ganglionares da divisão simpática emergem apenas a partir do terço medial da medula espinhal (segmentos torácico e lombar). Em contrapartida, axônios pré-ganglionares da divisão parassimpática emergem apenas a partir do tronco encefálico e dos segmentos mais inferiores (sacral) da medula espinhal, de forma que os dois sistemas se complementam anatomicamente (Figura 15.9).

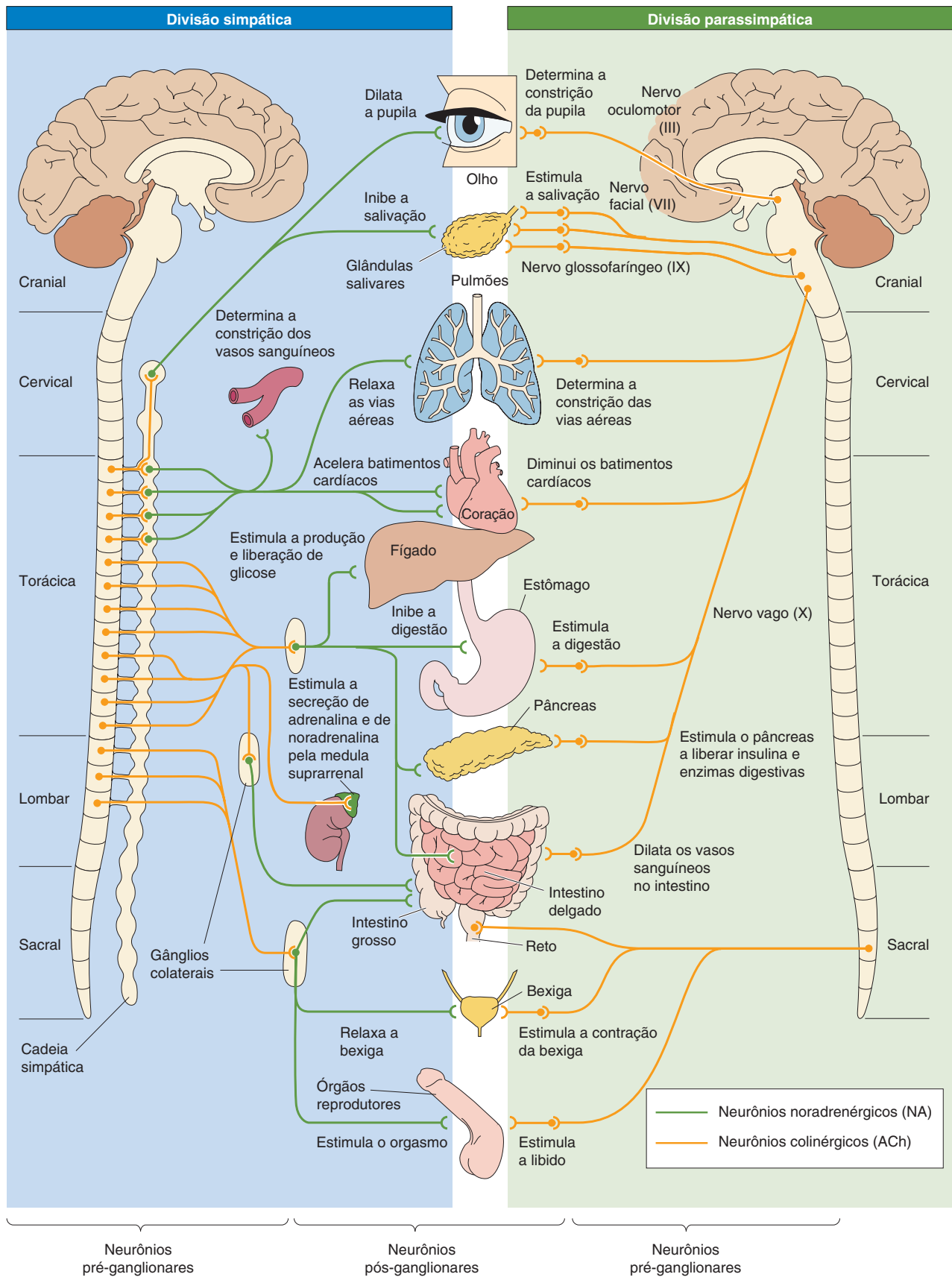
Os neurônios pré-ganglionares da divisão simpática situam-se dentro da *substância cinzenta intermediolateral* da medula espinhal. Esses neurônios enviam axônios através das raízes ventrais para estabelecer sinapses com neurônios nos gânglios da **cadeia simpática**, que se situa próxima à coluna vertebral, ou em gânglios colaterais dentro da cavidade abdominal. Já os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos situam-se em vários núcleos do tronco encefálico e na porção inferior (sacral) da medula espinhal, e seus axônios “viajam” dentro de diversos nervos cranianos, assim como dentro de nervos da porção sacral da medula espinhal. Os axônios pré-ganglionares parassimpáticos dirigem-se para pontos bem mais distantes do que os axônios simpáticos, uma vez que os gânglios parassimpáticos estão, em geral, localizados nos próprios órgãos-alvo ou próximos deles (ver Figuras 15.8 e 15.9).

Uma vez que o SNV inerva três tipos de tecido, glândulas, músculo liso e músculo cardíaco, quase todas as partes do corpo são alvos para suas projeções, como mostrado na Figura 15.9. Em suma, o SNV:

- Inerva glândulas secretoras (salivares, sudoríparas, lacrimais e várias glândulas produtoras de muco).
- Inerva o coração e os vasos sanguíneos, controlando a pressão e o fluxo sanguíneos.
- Inerva os brônquios dos pulmões, de forma a atender às necessidades de oxigênio do corpo.
- Regula as funções digestivas e metabólicas do fígado, do tracto gastrointestinal e do pâncreas.
- Regula as funções dos rins, da bexiga, do intestino grosso e do reto.
- É essencial para as respostas sexuais dos órgãos genitais e reprodutores.
- Interage com o sistema imune do corpo.

As influências fisiológicas dos sistemas simpático e parassimpático normalmente se opõem umas às outras. A divisão simpática tende a ser mais ativa durante crises, reais ou imaginárias. Os comportamentos a ela relacionados podem ser resumidos no eficiente, embora pueril, mnemônico “luta ou fuga”*. A divisão parassimpática facilita processos diferentes, como digestão, crescimento, resposta imune e armazenamento de energia. Na maioria das vezes, os

*N. de T. O mnemônico estudantil, em inglês, é um pouco mais extenso e é chamado de “quatro efes” (4F), referindo-se a *fight* (luta), *flight* (fuga), *fright* (medo ou alarme) e *sex*.



níveis de atividade das duas divisões do SNV estão em oposição: quando uma tem sua atividade alta, a outra tende a ser baixa. A divisão simpática mobiliza freneticamente o organismo para uma emergência de curto prazo, à custa de processos que o mantêm saudável a longo prazo. A divisão parassimpática trabalha calmamente para o bem-estar de longo prazo. As duas não podem ser estimuladas fortemente ao mesmo tempo; seus objetivos gerais são incompatíveis. Felizmente, circuitos neurais no SNC inibem atividade em uma divisão quando a outra está ativa.

Alguns exemplos ilustram como a atividade equilibrada das divisões simpática e parassimpática controla as funções dos órgãos. A região marca-passo do coração desencadeia cada contração sem a ajuda de neurônios, mas ambas as divisões do SNV a inervam e modulam; a atividade simpática resulta em um aumento da frequência cardíaca, enquanto a atividade parassimpática a diminui. Os músculos lisos do tracto gastrointestinal também são inervados de forma dual, mas os efeitos de cada divisão são opostos a seus efeitos no coração. A motilidade intestinal, e por consequência a digestão, é estimulada por axônios parassimpáticos e inibida por axônios simpáticos. Contudo, nem todos os tecidos recebem inervação de ambas as divisões do SNV. Por exemplo, os vasos sanguíneos da pele e as glândulas sudoríparas são inervados (e excitados) apenas por axônios simpáticos. Glândulas lacrimais são inervadas (e excitadas) apenas por sinais de entrada parassimpáticos.

Outro exemplo de equilíbrio da atividade simpática-parassimpática é o curioso controle neural da resposta sexual masculina. A ereção do pênis humano é um processo hidráulico; ocorre quando o pênis ingurgita-se com sangue, o que é disparado e sustentado pela atividade parassimpática. A parte curiosa é que o orgasmo e a ejaculação são disparados por *atividade simpática*. Você pode imaginar como deve ser complicado para o sistema nervoso orquestrar todo o ato sexual; a atividade parassimpática o aciona (e mantém em andamento), mas um desvio para a atividade simpática é necessário para uma conclusão bem-sucedida. Ansiedade e preocupações, que demandam atividade simpática, tendem a inibir a ereção e a promover a ejaculação. Não é, portanto, surpreendente que impotência e ejaculação precoce sejam queixas comuns em homens muito estressados. (Discutiremos mais acerca do comportamento sexual no Capítulo 17.)

A Divisão Entérica. A **divisão entérica** do SNV, algumas vezes chamada de “pequeno encéfalo”, é um sistema neural único, situado em um lugar improvável: o revestimento do esôfago, do estômago, dos intestinos, do pâncreas e da vesícula biliar. Consiste em duas redes complicadas, cada uma com nervos sensoriais, interneurônios e neurônios motores neurovegetativos, chamadas de *plexo mientérico* (de Auerbach) e *plexo submucoso* (de Meissner) (Figura 15.10). Essas redes controlam muitos dos processos fisiológicos envolvidos no transporte e na digestão de alimento, desde a via oral até a anal. O sistema entérico não é pequeno; ele contém cerca de 500 milhões de neurônios, o mesmo número de neurônios contidos em toda a medula espinhal!

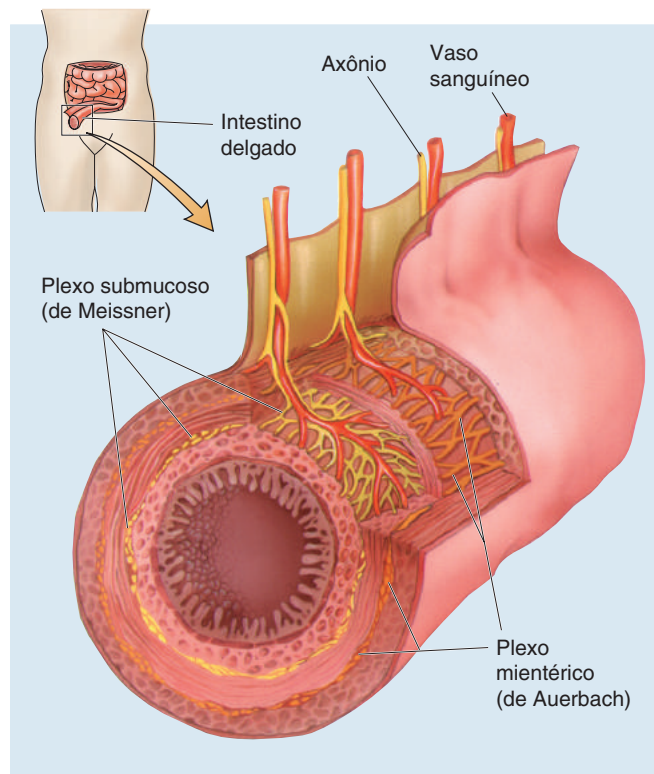
◀ FIGURA 15.9

A organização anatômica e química das divisões simpática e parassimpática do SNV.

Observe que as aferências pré-ganglionares de ambas as divisões utilizam ACh como neurotransmissor. A inervação pós-ganglionar parassimpática dos órgãos viscerais também utiliza ACh, mas a inervação pós-ganglionar simpática utiliza noradrenalina (exceto a inervação das glândulas sudoríparas e da musculatura lisa dos vasos dentro dos músculos esqueléticos, que também utiliza ACh). A medula suprarrenal recebe inervação pré-ganglionar simpática e, quando ativada, secreta adrenalina na corrente sanguínea. Observe o padrão de inervação pela divisão simpática: órgãos-alvo na cavidade torácica são inervados por neurônios pós-ganglionares que se originam na cadeia simpática, e órgãos-alvo na cavidade abdominal são inervados por neurônios pós-ganglionares que se originam nos gânglios colaterais.

► **FIGURA 15.10**

A divisão entérica do SNV. Essa seção transversal do intestino delgado mostra as duas redes da divisão entérica, o plexo mientérico e o plexo submucoso. Ambos contêm neurônios motores e sensoriais viscerais que controlam as funções dos órgãos digestivos.



Se a divisão entérica do SNV se qualifica como “encéfalo” (o que pode ser exagerado) isso se deve ao fato de ela poder operar com uma razoável independência. Os neurônios sensoriais entéricos monitoram a tensão e o grau de estiramento das paredes do tracto gastrointestinal, o estado químico dos conteúdos do estômago e intestinos e os níveis hormonais no sangue. Essa informação é utilizada por circuitos interneuronais entéricos e neurônios motores, que também residem no intestino, para coordenar a motilidade da musculatura lisa, a produção de muco e as secreções digestivas e o diâmetro dos vasos sanguíneos locais. Por exemplo, considere uma pizza parcialmente digerida em seu caminho pelo intestino delgado. O sistema nervoso entérico assegura que muco lubrificante e enzimas digestivas sejam liberados, que a ritmicidade (peristaltismo) da ação muscular funcione para misturar completamente pizza e enzimas e que o fluxo sanguíneo intestinal aumente para fornecer uma fonte suficiente de fluido e transportar os recém-adquiridos nutrientes para o resto do organismo.

A divisão entérica não é completamente autônoma. Ela recebe aferentes indiretamente do “verdadeiro” encéfalo através de axônios das divisões simpática e parassimpática. Estas fornecem controle suplementar e podem suplantar as funções da divisão entérica em algumas circunstâncias. Por exemplo, o sistema nervoso entérico e as funções digestivas são inibidos pela forte ativação do sistema nervoso simpático, o que ocorre durante o estresse agudo.

Controle Central do SNV. Como dissemos, o hipotálamo é o principal regulador dos neurônios pré-ganglionares do SNV. De alguma forma, essa pequena estrutura integra as variadas informações que recebe sobre o estado corporal, antecipa algumas das necessidades e fornece um conjunto coordenado de respostas neurais e hormonais. São essenciais para o controle neurovegetativo as conexões da zona periventricular com núcleos do tronco encefálico e da medula

espinal que contém neurônios pré-ganglionares das divisões simpática e parassimpática. O **núcleo do tracto solitário**, localizado no bulbo (medula oblonga) e conectado com o hipotálamo, é outro centro importante para o controle visceral. De fato, algumas funções vegetativas operam muito bem, mesmo quando o tronco encefálico está desconectado de todas as outras estruturas superiores, incluindo o hipotálamo. O núcleo do tracto solitário integra a informação sensorial dos órgãos internos e coordena eferentes para os núcleos vegetativos do tronco encefálico.

Neurotransmissores e a Farmacologia da Função Neuro-Visceral

Mesmo pessoas que nunca ouviram falar em *neurotransmissores* sabem o que significa “ter uma descarga de adrenalina”. (Também chamada de epinefrina, tradução do inglês de *epinephrine*, termo mais utilizado nos Estados Unidos; no Reino Unido, utiliza-se *adrenaline*). Historicamente, o sistema nervoso visceral provavelmente nos ensinou mais que qualquer outra parte do organismo acerca de como os neurotransmissores funcionam. Uma vez que o SNV é relativamente simples quando comparado com o SNC, entendemos o SNV muito melhor. Além disso, os neurônios das partes periféricas do SNV estão fora da barreira hematoencefálica, de forma que todos os fármacos que penetram na corrente sanguínea têm acesso direto a eles. Essas relativas simplicidade e acessibilidade do SNV permitiram uma compreensão mais profunda acerca dos mecanismos dos fármacos que influenciam a neurotransmissão sináptica.

Neurotransmissores Pré-Ganglionares. O principal transmissor dos neurônios periféricos neurovegetativos é a *acetilcolina* (ACh), o mesmo transmissor utilizado na junção neuromuscular esquelética. Os *neurônios pré-ganglionares de ambas as divisões, simpática e parassimpática, liberam ACh*. O efeito imediato é que a ACh liga-se a receptores nicotínicos da ACh (RnACh), os quais são canais ativados pela ACh e que evocam um rápido potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), que, habitualmente, dispara um potencial de ação na célula pós-ganglionar. Isso é muito semelhante aos mecanismos na junção neuromuscular esquelética, e fármacos como o curare, que bloqueiam RnACh no músculo, também bloqueiam eferências neurovegetativas.

No entanto, a ACh ganglionar faz mais do que a ACh neuromuscular. Ela também ativa receptores colinérgicos muscarínicos (RmACh), que são receptores metabotrópicos (acoplados à proteína G) e podem causar tanto abertura quanto fechamento de canais iônicos, levando a PEPS e PIPS muito lentos. Esses eventos mais lentos desencadeados pelos RmACh não são tão evidentes, a menos que um nervo pré-ganglionar seja ativado de forma repetitiva. Além de ACh, alguns terminais pré-ganglionares liberam uma variedade de pequenos peptídeos neuroativos, como o *neuropeptídeo Y* (NPY) e o *polipeptídeo intestinal vasoativo* (VIP). Esses peptídeos também interagem com receptores acoplados à proteína G, e podem disparar pequenos PEPS que duram diversos minutos. Os efeitos dos peptídeos são modulatórios; eles normalmente não fazem os neurônios pós-sinápticos chegarem ao limiar de disparo, mas os tornam mais responsivos aos efeitos nicotínicos rápidos, quando estes são simultâneos. Já que mais de um potencial de ação é necessário para estimular a liberação desses neurotransmissores modulatórios, o padrão de disparo em neurônios pré-ganglionares é uma variável importante na determinação do tipo de atividade pós-ganglionar que será evocada.

Neurotransmissores Pós-Ganglionares. As células pós-ganglionares – os neurônios motores do SNV, que, de fato, estimulam as glândulas a secretar,

os esfíncteres a contrair ou relaxar, e assim por diante – usam neurotransmissores diferentes nas divisões simpática e parassimpática. Neurônios pós-ganglionares parassimpáticos liberam ACh, mas os neurônios pós-ganglionares da maior parte da divisão simpática liberam *noradrenalina* (NA). A ACh do sistema parassimpático tem um efeito bastante local em seus alvos e atua inteiramente por meio de RmACh. Por outro lado, a NA do sistema simpático frequentemente se difunde para longe, indo até mesmo para o sangue, onde pode circular amplamente.

Os efeitos neurovegetativos de uma série de fármacos que interagem com os sistemas colinérgico e noradrenérgico podem ser preditos com bastante confiança se você entender algo da circuitaria e da química neurovegetativa (ver Figura 15.9). Em geral, fármacos que promovem as ações da noradrenalina ou que inibem as ações da acetilcolina em receptores muscarínicos são *simpaticomiméticos*; eles causam efeitos que mimetizam a ativação da divisão simpática do SNV. Por exemplo, a *atropina*, um antagonista muscarínico, produz sinais de ativação simpática, como a dilatação das pupilas. Essa resposta ocorre porque, quando as ações do parassimpático estão bloqueadas, o balanço da atividade do SNV se desloca em direção aos efeitos do simpático. Por outro lado, fármacos que promovem as ações muscarínicas da ACh ou inibem as ações da NA são *parassimpaticomiméticos*; eles determinam um efeito que mimetiza a ativação da divisão parassimpática do SNV. Por exemplo, o *propranolol*, um antagonista do receptor β da NA, reduz a frequência cardíaca e diminui a pressão arterial. Por essa razão, o propranolol é, algumas vezes, utilizado para prevenir as consequências fisiológicas do medo de apresentar-se em público.

Entretanto, como se dá a liberação de adrenalina? A adrenalina (ou epinefrina) é o composto liberado no sangue pela medula suprarrenal, quando ativada pela inervação pré-ganglionar simpática. A adrenalina é, na verdade, produzida a partir da noradrenalina (ou *norepinefrina*), e seus efeitos nos tecidos-alvo são quase idênticos àqueles causados pela ativação simpática. Assim, a medula suprarrenal na verdade não é senão um gânglio simpático modificado. Você pode imaginar que, à medida que a adrenalina é liberada, um conjunto coordenado de efeitos simpáticos é engrenado em todo o organismo.

OS SISTEMAS MODULATÓRIOS DE PROJEÇÃO DIFUSA DO ENCÉFALO

Considere o que acontece quando você adormece. Os comandos internos “você está ficando sonolento” e “você está adormecendo” são mensagens que devem ser recebidas por amplas regiões do encéfalo. A distribuição dessas informações requer neurônios com um padrão particularmente disperso de axônios. O encéfalo tem diversas dessas coleções de neurônios, cada uma com um determinado neurotransmissor e fazendo conexões bastante dispersas, difusas, quase que serpenteando no tecido. Essas células não carregam informação sensorial detalhada, mas, em vez disso, desempenham funções regulatórias, modulando vastos conjuntos de neurônios pós-sinápticos (em estruturas como o córtex cerebral, o tálamo e a medula espinhal), de modo que esses se tornem mais ou menos excitáveis, mais ou menos ativos sincronicamente, e assim por diante. Coletivamente, são um pouco como os controles de um rádio – o volume, os graves e agudos, que não mudam a letra ou a melodia de uma canção, mas regulam dramaticamente o impacto de ambas. Além disso, diferentes sistemas parecem ser essenciais para alguns aspectos do controle motor, da memória, do humor, da motivação e do estado metabólico. Muitos

fármacos psicoativos afetam esses sistemas modulatórios, os quais figuram de forma proeminente em teorias atuais acerca das bases biológicas de certos transtornos psiquiátricos.

Anatomia e Funções dos Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa

Os **sistemas modulatórios de projeção difusa** diferem em estrutura e função, mas ainda assim têm certos princípios em comum.

- Em geral, o núcleo de cada sistema possui um pequeno conjunto de neurônios (diversos milhares desses).
- Os neurônios dos sistemas modulatórios de projeção difusa situam-se na porção central do encéfalo, a maior parte deles no tronco encefálico.
- Cada neurônio pode influenciar muitos outros, já que cada um deles tem um axônio que pode estabelecer sinapses com mais de 100 mil neurônios pós-sinápticos distribuídos amplamente pelo encéfalo.
- As sinapses estabelecidas por muitos desses sistemas liberam moléculas de neurotransmissores no lado extracelular, de modo que possam se difundir para muitos neurônios, em vez de ficarem confinadas à vizinhança da fenda sináptica.

Enfocaremos aqui os sistemas modulatórios do encéfalo que utilizam noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), dopamina (DA) ou acetilcolina (ACh) como neurotransmissor. Lembre-se, do Capítulo 6, que todos esses neurotransmissores ativam receptores metabotrópicos (acoplados a proteínas G) específicos, os quais medeiam a maior parte de seus efeitos. Por exemplo, o encéfalo tem 10 a 100 vezes mais receptores metabotrópicos que nicotínicos (que são ionotrópicos) para a ACh.

Uma vez que os neurocientistas ainda estão trabalhando intensamente na determinação das funções exatas desses sistemas no comportamento, nossas explicações aqui serão inevitavelmente vagas. Está bem determinado, no entanto, que as funções dos sistemas modulatórios de projeção difusa dependem de quão ativos eletricamente eles estão, individualmente ou em combinação, e de quanto neurotransmissor está disponível para ser liberado (Quadro 15.2).

O Locus Ceruleus Noradrenérgico. Além de ser um neurotransmissor no SNV periférico, a NA também é utilizada por neurônios do pequeno **locus ceruleus** (do latim para “lugar azul”, devido ao aspecto que a pigmentação de suas células lhe confere), localizado na ponte. Cada *locus ceruleus* humano apresenta cerca de 12 mil neurônios. Temos dois deles, um de cada lado.

Um grande avanço ocorreu em meados da década de 1960, quando Nils-Åke Hillarp e Bengt Falck, do Instituto Karolinska, na Suécia, desenvolveram uma técnica que lhes permitiu visualizar seletivamente neurônios catecolaminérgicos (noradrenérgicos e dopaminérgicos) em seções histológicas preparadas a partir do encéfalo (Figura 15.11). Essa análise revelou que os axônios deixam o *locus ceruleus* em diversos tractos, mas logo depois se espalham, innervando praticamente todas as partes do encéfalo: todo o córtex cerebral, o tálamo, o hipotálamo, o bulbo olfatório, o cerebelo, o mesencéfalo e a medula espinhal (Figura 15.12). Para percebermos que o *locus ceruleus* estabelece algumas das conexões mais difusas no encéfalo, basta considerarmos que um de seus neurônios pode estabelecer mais de 250 mil sinapses e pode ter uma ramificação do axônio no córtex cerebral e outra no córtex cerebelar! A organização dessa circuitaria é tão diferente daquilo que anteriormente se conhecia acerca das conexões sinápticas no encéfalo, que levou muitos anos de pesquisas até que



QUADRO 15.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Você Come Aquilo que Você É

Aparentemente, os norte-americanos estão sempre tentando perder peso. As dietas com baixa quantidade de lipídeos e altos conteúdos de carboidratos (pense em pãozinhos) que eram a moda nos anos 1990 foram substituídas pela fissura com dietas pobres em carboidratos (pense em omeletes). Mudar sua dieta pode alterar a ingestão calórica e o metabolismo corporal; pode também alterar a funcionalidade de seu encéfalo.

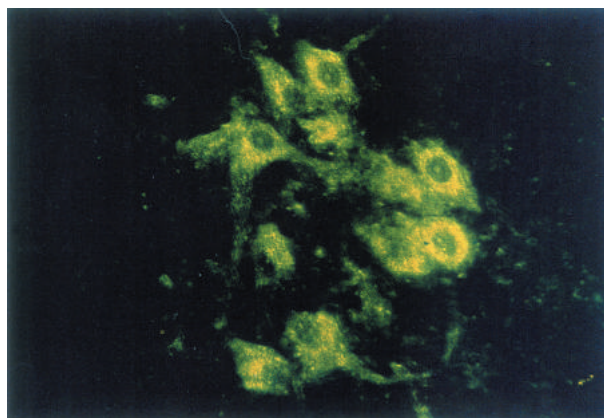
A influência da dieta no encéfalo torna-se clara no caso dos sistemas modulatórios de projeção difusa. Considere a serotonina. A serotonina é sintetizada em duas etapas a partir do aminoácido triptofano, proveniente da dieta (ver Figura 6.14). Na primeira etapa, um grupo hidroxila (OH) é adicionado ao triptofano pela enzima triptofano hidroxilase. A baixa afinidade da enzima pelo triptofano torna essa etapa o *limitante da velocidade* para a síntese de serotonina – ou seja, a serotonina será produzida na mesma velocidade em que a enzima é capaz de hidroxilar o triptofano –, e uma grande quantidade de triptofano é necessária para que a reação de síntese possa atingir sua velocidade máxima. Os níveis de triptofano no encéfalo, no entanto, estão bem abaixo daqueles necessários para saturar a enzima. Assim, a velocidade de síntese da serotonina é determinada, em parte, pela disponibilidade de triptofano no encéfalo – mais triptofano, mais serotonina; menos triptofano, menos serotonina.

Os níveis de triptofano no encéfalo são controlados pela quantidade de triptofano existente no sangue e pela eficiência de seu transporte através da barreira hematoencefálica. O triptofano no sangue é proveniente das proteínas que digerimos em nossa dieta, de forma que uma dieta com alto conteúdo proteico levará a um aumento marcante nos níveis sanguíneos de triptofano. Surpreendentemente, no entanto, há um declínio do triptofano (e da serotonina) no encéfalo por diversas horas, após uma refeição substancial, rica em proteínas. O paradoxo foi resolvido por Richard Wurtman e colaboradores, do

Instituto de Tecnologia de Massachusetts, que observaram que diversos outros aminoácidos (tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina e valina) competem com o triptofano pelo transporte através da barreira hematoencefálica. Esses outros aminoácidos são encontrados em boas quantidades em uma dieta rica em proteínas, e suprimem a entrada de triptofano no encéfalo. A situação é revertida com uma dieta rica em carboidratos (que também contenha alguma proteína). A insulina, liberada pelo pâncreas em resposta aos carboidratos, diminui os níveis sanguíneos desses aminoácidos que competem pelo transporte, em relação ao triptofano. Dessa forma, o triptofano do sangue é transportado de maneira eficiente para o encéfalo, e os níveis de serotonina aumentam.

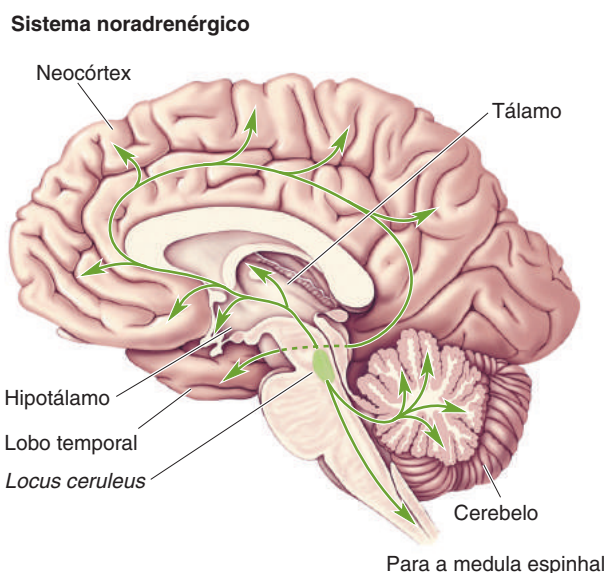
O aumento nos níveis de triptofano no encéfalo correlaciona-se com elevação do humor, diminuição da ansiedade e aumento da sonolência, provavelmente devido a mudanças nos níveis de serotonina. Níveis inadequados de triptofano podem explicar o fenômeno de avidez por carboidratos, que tem sido relatado em seres humanos com transtornos sazonais do afeto – a depressão induzida por diminuição na luz diária durante o inverno. Podem também explicar por que testes clínicos para o tratamento da obesidade com privação quase total de carboidratos tiveram de ser interrompidos devido a relatos de distúrbios de humor (depressão, irritabilidade) e insônia.

Com base nessas e em outras observações, Wurtman e sua esposa, Judith, fizeram a intrigante sugestão de que nossas escolhas dietéticas podem refletir as necessidades de nosso encéfalo por serotonina. Consistente com essa noção, drogas que aumentam a serotonina extracelular podem ser eficientes para a perda de peso (assim como para a depressão), possivelmente por reduzir as necessidades do organismo por carboidratos. Discutiremos ainda o envolvimento da serotonina na regulação do apetite, no Capítulo 16, e na regulação do humor, no Capítulo 22.



▲ FIGURA 15.11

Neurônios contendo noradrenalina no locus ceruleus. A reação de neurônios noradrenérgicos com formaldeído gasoso lhes confere fluorescência verde, permitindo a investigação anatômica de suas amplas projeções. (Cortesia do Dr. Kjell Fuxe.)



▲ FIGURA 15.12

O sistema modulatório noradrenérgico de projeção difusa, que se origina no *locus ceruleus*. O pequeno agrupamento de neurônios do *locus ceruleus* projeta axônios que inervam vastas áreas do SNC, incluindo a medula, o cerebelo, o tálamo e o córtex cerebral.

a maioria da comunidade de neurocientistas pudesse aceitar que a NA era um neurotransmissor no encéfalo (Quadro 15.3).

As células do *locus ceruleus* parecem estar envolvidas na regulação da atenção, do alerta e dos ciclos sono-vigília, assim como do aprendizado e da memória, da ansiedade e da dor, do humor e do metabolismo cerebral. Isso passa a impressão de que o *locus ceruleus* comanda todo o espetáculo. No entanto, a palavra-chave aqui é “envolvido”, o que pode significar quase que qualquer coisa. Por exemplo, nossos corações, pulmões, fígados e rins estão também envolvidos em todas as funções encefálicas, pois sem eles o encéfalo não sobrevive. Devido às suas conexões bastante espalhadas, o *locus ceruleus* pode influenciar praticamente todas as partes do encéfalo. No entanto, para entender suas funções reais, começamos por determinar o que ativa seus neurônios. Registros obtidos com ratos e macacos enquanto acordados e desempenhando tarefas mostram que os neurônios do *locus ceruleus* são ativados mais intensamente por estímulos sensoriais novos, inesperados ou não dolorosos que ocorrem no ambiente do animal. São menos ativos quando o animal não está vigilante, repousando calmamente, digerindo uma refeição. O *locus ceruleus* pode participar do alerta geral do encéfalo durante eventos interessantes no mundo exterior. Uma vez que a NA pode tornar neurônios do córtex cerebral mais responsivos a estímulos sensoriais salientes, o *locus ceruleus* pode funcionar, de uma forma mais geral, aumentando a capacidade encefálica de responder a estímulos, acelerando o processamento da informação ponto a ponto pelos sistemas sensorial e motor e tornando esses estímulos mais eficientes.

Os Núcleos Serotoninérgicos da Rafe. Os neurônios contendo serotonina estão na maior parte agrupados dentro dos nove **núcleos da rafe**. *Rafe*, em grego, significa “linha tracejada” ou “marca de costura”, e, de fato, os núcleos da rafe alinham-se em ambos os lados da linha medial do tronco encefálico. Cada núcleo se projeta para diferentes regiões do SNC (Figura 15.13). Aqueles mais caudais, no bulbo, inervam a medula espinhal, onde modulam sinais sensoriais relativos à dor (ver Capítulo 12). Aqueles mais rostrais, na ponte e no



QUADRO 15.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Investigando os Neurônios Noradrenérgicos Centrais

por Floyd Bloom



A noradrenalina (NA) foi aceita como o neurotransmissor para a divisão simpática do sistema nervoso visceral nos anos 1930, mas o *status* dessa catecolamina no encéfalo permaneceu não caracterizado por outras três décadas. No final da década de 1950, a neurotransmissão química no SNC era entendida como uma extensão, para o encéfalo, da mais bem estudada sinapse na época, a junção neuromuscular. Nessa sinapse, a acetilcolina satisfazia os quatro critérios de identificação para um neurotransmissor: localização, capacidade de mimetizar a ação nervosa, farmacologia idêntica e indução de alteração da permeabilidade iônica. Surgia, contudo, a questão: quais outras substâncias químicas o encéfalo utiliza naquelas sinapses não mediadas por acetilcolina? A NA fora detectada no encéfalo e observou-se que apresentava distribuição com especificidade regional (concentrações altas no hipotálamo, baixas no córtex), o que era incompatível com a suposição de que estaria simplesmente participando da inervação simpática dos vasos sanguíneos no encéfalo. O que ela fazia ali?

Quando fui trabalhar nos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH, National Institutes of Health), em 1962, para evitar ser convocado como médico para o exército, passei 2 anos estudando como neurônios do hipotálamo, do bulbo olfatório e do estriado respondiam à NA aplicada por microiontoforese. Os resultados pareciam dar-se ao acaso: um terço deles disparava mais rapidamente, um terço disparava mais lentamente e o terço restante não respondia. O que nos faltava era o conhecimento acerca de quais neurônios eram de fato inervados por fibras NA (se é que alguns deles o eram). Essa informação crítica foi fornecida quando

os cientistas suecos Nils-Åke Hillarp e Bengt Falck desenvolveram um método histoquímico, denominado *fluorescência induzida por formaldeído*, que tornava as monoaminas (NA, dopamina e serotonina) fluorescentes, quando iluminadas com luz no comprimento de onda apropriado. No entanto, no clima úmido de Washington D.C., não fui capaz de replicar esses achados. Fui, então, para Yale, com o objetivo de tentar diferentes abordagens, utilizando microscopia eletrônica e autorradiografia, para ver quais terminais nervosos concentravam NA radioativa, como Julius Axelrod havia feito no caso da inervação simpática da pineal.

Quando voltei ao NIH, em 1968, eu aprendera o bastante para suspeitar que os neurônios cerebelares de Purkinje fossem alvos de sinapses que utilizavam NA como neurotransmissor. Essa região era também a mais bem compreendida no encéfalo em termos de circuitaria celular. Junto a Barry Hoffer, que havia estudado o desenvolvimento cerebelar, e George Siggins, especialista na inervação simpática dos vasos sanguíneos periféricos, nos propomos a estudar como os neurônios de Purkinje respondiam à NA. Descobrimos que eles respondem consistentemente reduzindo sua atividade espontânea. Esse efeito era bloqueado por antagonistas de receptores beta-adrenérgicos e era prolongado por inibidores da recaptação da NA. Além disso, ambos os efeitos eram perdidos quando os neurônios NA eram destruídos utilizando a toxina 6-hidroxidopamina.

Eu estava visitando o Instituto Karolinska em 1971 (o ano em que Axelrod recebeu o Prêmio Nobel), quando soube, por Lars Olson e Kjell Fuxe, que o *locus ceruleus* na ponte fornecia a inervação NA do cerebelo e de todo o prosencéfalo

mesencéfalo, inervam a maior parte do encéfalo, de forma difusa, assim como fazem os neurônios do *locus ceruleus*.

Assim como os neurônios do *locus ceruleus*, as células dos núcleos da rafe disparam mais rapidamente durante a vigília, quando o animal está ativo e alerta. Os neurônios da rafe são os menos ativos durante o sono. O *locus ceruleus* e os núcleos da rafe são parte de um conceito venerável, do chamado *sistema ativador reticular ascendente* (SARA), que implica o “centro” reticular do tronco encefálico em processos que alertam e despertam o prosencéfalo. Essa ideia simples tem sido refinada e redefinida de incontáveis maneiras desde que foi introduzida, nos anos 1950, mas seu sentido básico permanece. Os neurônios da rafe parecem estar intimamente envolvidos no controle dos ciclos de sono-vigília, assim como em diferentes estágios do sono. É importante observar que diversos outros sistemas de neurotransmissores também estão envolvidos, de forma coordenada. Discutiremos o envolvimento dos sistemas modulatórios de projeção difusa no sono e na vigília no Capítulo 19.

(Figura A). Quando Siggins, Hoffer e eu estimulamos eletricamente o *locus ceruleus*, os disparos nas células de Purkinje tornaram-se mais lentos, mimetizando os efeitos da NA aplicada por microiontoforese. O efeito da estimulação do *locus ceruleus* desaparecia quando a NA era depletada por meio de inibitórios da tirosina-hidroxilase, ou quando a inervação era perdida usando com 6-hidroxidopamina. Por fim, nos convencemos de que a NA satisfazia os critérios para identificação de um neurotransmissor. As ações da NA no SNC, contudo, diferiam significativamente daquelas ações rápidas dos sistemas de neurotransmissores centrais "clássicos". Em vez de ser estritamente excitatória ou inibitória, a NA parecia agir acentuando os efeitos de outras projeções aferentes nos mesmos alvos pós-sinápticos. Menahem Segal, trabalhando comigo no NIH, chegou a uma conclusão similar para as ações da NA no hipocampo.

Após mudar-me para o Instituto Salk, trabalhei com Steve Foote e Gary Aston-Jones, registrando os padrões de disparos dos neurônios do *locus ceruleus* de ratos e macacos-esquilo acordados, enquanto desempenhavam tarefas comportamentais. Esses experimentos revelaram que os neurônios do *locus ceruleus* apresentam breves respostas fásicas a sinais sensoriais novos de todas as modalidades, e que essas respostas vão diminuindo progressivamente com a perda da atenção e silenciam durante o sono com movimentos rápidos dos olhos. Os modos de descargas fásicas e tônicas correlacionam-se com os limiares químicos para receptores alfa (de sensibilidade alta) e beta-adrenérgicos (menos sensíveis).

Subsequentemente, Steve Foote, John Morrison, David Lewis e eu utilizamos imuno-histoquímica com anticorpos para a enzima dopamina-beta-hidroxilase, que é encontrada apenas em neurônios que produzem NA, e geramos o mapa detalhado da circuitaria NA no encéfalo de primatas não humanos. Em contraste com as inovações corticais difusas dos

roedores, esses dados mostraram diferenças no grau de inervação em áreas do córtex cerebral arquitetonicamente definidas, em especial no córtex cingulado e no córtex orbitofrontal. Esse mapa sugere que os aferentes NA do *locus ceruleus* têm maior influência na detecção espacial e visuomotora que na detecção de características sensoriais detalhadas. Meu interesse nos sistemas de catecolaminas centrais e sua relação com doenças encefálicas continua ainda hoje, e intensificou-se com os conceitos computacionais e teóricos que agora estão sendo desenvolvidos a partir de estudos dos papéis desses sistemas em primatas enquanto desempenham tarefas comportamentais, incluindo o declínio cognitivo que acontece normalmente com o envelhecimento.

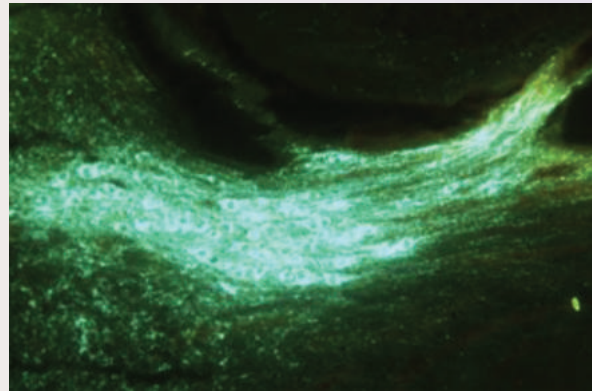
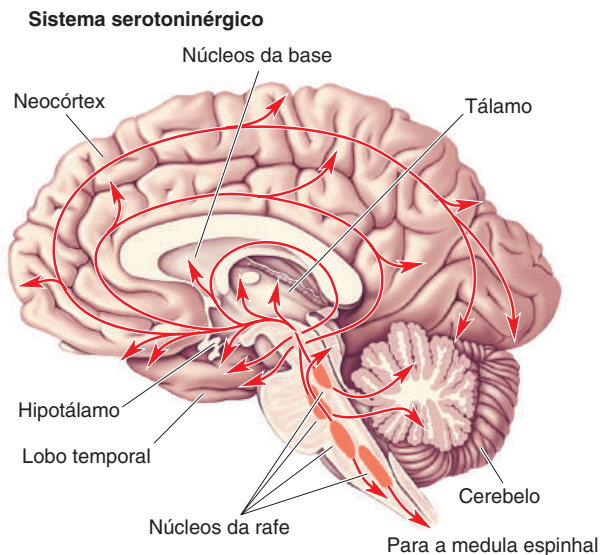


Figura A
Neurônios NA com fluorescência verde em uma seção sagital de *locus ceruleus* de rato. (Fonte: cortesia do Dr. Floyd Bloom, Instituto de Pesquisa Scripps.)

Os neurônios serotoninérgicos da rafe também têm sido implicados no controle do humor e de certos tipos de comportamento emocional. Retornaremos ao tema da serotonina e do humor quando discutirmos a depressão clínica, no Capítulo 22.

Áreas Dopaminérgicas: a Substância Nigra e a Área Tegmentar Ventral. Por muitos anos, os neurocientistas acreditaram que a dopamina existisse no encéfalo apenas como um precursor metabólico da noradrenalina. Pesquisas conduzidas na década de 1960 por Arvid Carlsson, da Universidade de Gothenburg, na Suécia, provaram que a dopamina era de fato um neurotransmissor crucial no SNC. Essa descoberta foi reconhecida com o Prêmio Nobel em Medicina no ano 2000.

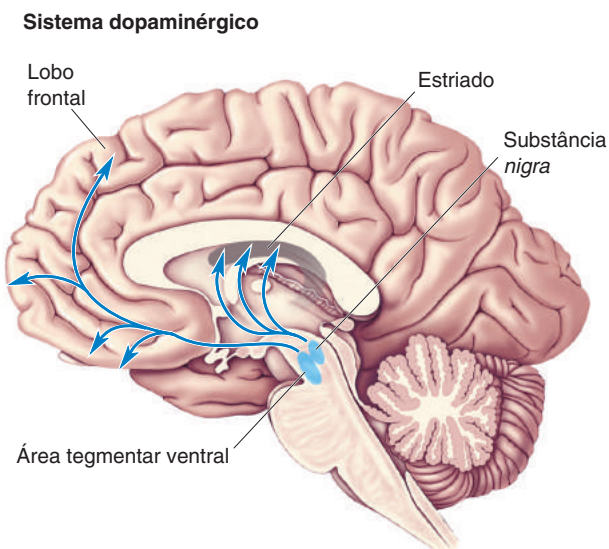
Embora haja neurônios contendo dopamina espalhados por todo o SNC, incluindo alguns na retina, no bulbo olfatório e no hipotálamo periventricular, dois grupos de células dopaminérgicas bastante relacionados têm as



▲ FIGURA 15.13

Os sistemas modulatórios serotoninérgicos de projeção difusa, originários dos núcleos da rafe. Os núcleos da rafe, que estão agrupados ao longo da linha média do tronco encefálico, projetam-se amplamente para todos os níveis do SNC.

características dos sistemas modulatórios de projeção difusa (Figura 15.14). Um deles origina-se da substância *nigra*, no mesencéfalo. Lembre-se, do Capítulo 14, que essas células projetam axônios ao estriado (i.e., o núcleo caudado e o putame), onde, de algum modo, facilitam o início de movimentos voluntários. A degeneração de células contendo dopamina na substância *nigra* é tudo o que é necessário para produzir os distúrbios motores progressivos e



▲ FIGURA 15.14

Os sistemas modulatórios dopaminérgicos de projeção difusa, originários da substância *nigra* e da área tegmentar ventral. A substância *nigra* e a área tegmentar ventral situam-se bastante próximas no mesencéfalo. Elas projetam para o estriado (núcleo caudado e putame) e para regiões límbicas e do córtex frontal, respectivamente.

assustadores da chamada doença de Parkinson. Embora não compreendamos completamente as funções da dopamina no controle motor, em geral ela facilita o início das respostas motoras a estímulos ambientais.

O mesencéfalo é também originado de outro sistema modulatório dopaminérgico, um grupo de células que se situa muito próximo à substância *nigra*, na *área tegmentar ventral*. Os axônios desses neurônios inervam uma região circunscrita do telencéfalo, que inclui o córtex frontal e partes do sistema límbico. (O sistema límbico será discutido no Capítulo 18.) Essa projeção dopaminérgica do mesencéfalo é algumas vezes chamada de *sistema dopaminérgico mesocorticolímbico*. Diversas funções têm sido atribuídas a essa complicada projeção. Por exemplo, várias evidências indicam que essa região está envolvida no sistema de “recompensa”, que de algum modo atribui valor para certos comportamentos (*reforça* esses comportamentos) que são adaptativos. Veremos, no Capítulo 16, que, se ratos (ou seres humanos) tiverem a oportunidade, eles procurarão estimular eletricamente essa via. Além disso, essa projeção tem sido implicada em transtornos psiquiátricos, como será discutido no Capítulo 22.

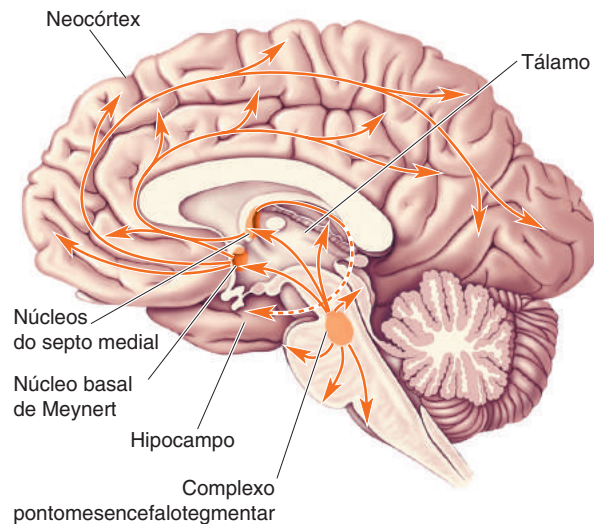
Os Complexos Colinérgicos do Prosencéfalo Basal e do Tronco Encefálico. A acetilcolina é o transmissor que já conhecemos da junção neuromuscular, de sinapses nos gânglios neurovegetativos e de sinapses pós-ganglionares parassimpáticas. Também existem interneurônios colinérgicos no encéfalo – por exemplo, no estriado e no córtex. Além deles, há dois importantes sistemas colinérgicos modulatórios de projeção difusa do encéfalo, um dos quais é chamado de **complexo do prosencéfalo basal**. É um “complexo” porque os neurônios colinérgicos estão dispersos entre diversos núcleos relacionados entre si e localizados no centro do telencéfalo, medial e ventralmente aos núcleos da base. Os mais bem conhecidos entre eles são os *núcleos mediais do septo*, que fornecem inervação colinérgica ao hipocampo, e o *núcleo basal de Meynert*, que fornece a maior parte da inervação colinérgica do neocórtex.

A função das células no complexo prosencefálico basal ainda é bastante desconhecida. Entretanto, o interesse nessa região tem sido impulsionado pela descoberta de que essas células estão entre as primeiras células a morrer durante a evolução da doença de Alzheimer, que é caracterizada por uma perda progressiva e profunda das funções cognitivas. (Nessa doença, no entanto, ocorre morte neuronal em muitas regiões, e nenhum elo mais específico entre a doença e os neurônios colinérgicos foi estabelecido até o momento.) Assim como os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, o sistema colinérgico tem sido implicado na regulação geral da excitabilidade cerebral durante o alerta e os ciclos sono-vigília. O complexo do prosencéfalo basal também pode ter um papel especial no aprendizado e na formação da memória.

O segundo sistema colinérgico de projeção difusa é chamado de *complexo pontomesencefalotegmentar*. Ele inclui células da ponte e do tégmen mesencefálico que utilizam ACh. Esse sistema atua principalmente no tálamo dorsal, onde, juntamente com os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, regula a excitabilidade de núcleos retransmissores (ou relés) sensoriais. Essas células também projetam vias ascendentes ao telencéfalo, fornecendo um elo colinérgico entre o tronco encefálico e os complexos prosencefálicos basais. A Figura 15.15 mostra os sistemas colinérgicos.

Fármacos e os Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa

Fármacos psicoativos são compostos capazes de promover a “alteração da mente”, atuando sobre o sistema nervoso central. A maioria deles tem seus efeitos

Sistema colinérgico**▲ FIGURA 15.15**

Os sistemas modulatórios colinérgicos de projeção difusa, originários do prosencéfalo basal e do tronco encefálico. Os núcleos do septo medial e o núcleo basal de Meynert projetam amplamente para o córtex cerebral, incluindo o hipocampo. O complexo pontomesencefalotegmentar projeta para o tálamo e para partes do prosencéfalo.

interferindo com a transmissão sináptica química. Muitas drogas de abuso atuam diretamente sobre sistemas modulatórios, principalmente os sistemas noradrenérgico, dopaminérgico e serotoninérgico.

Alucinógenos. Os *alucinógenos*, drogas que produzem alucinações, têm sido utilizados há milhares de anos. Compostos alucinogênicos estão presentes em diversos vegetais consumidos como parte de rituais religiosos, como, por exemplo, o cogumelo do gênero *Psilocybe*, utilizado pelos maias, e o cacto peiote, utilizado pelos astecas. A moderna era do uso de drogas alucinógenas foi inadvertidamente iniciada no laboratório do químico suíço Albert Hofmann. Em 1938, Hofmann sintetizou quimicamente um novo composto, a *dietilamida do ácido lisérgico* (LSD). Por 5 anos, o LSD permaneceu na prateleira. Então um dia, em 1943, Hofmann acidentalmente ingeriu um pouco desse pó. Seu relato dos efeitos atraiu o interesse imediato da comunidade médica. Psiquiatras começaram a utilizar o LSD em tentativas de descortinar o subconsciente de pacientes com transtornos mentais. Posteriormente, a droga foi descoberta por intelectuais, artistas, estudantes e pelo Departamento de Defesa dos Estados Unidos, que investigou seus efeitos de “expansão da mente”. (Um dos principais defensores do uso do LSD foi Timothy Leary, que fora psicólogo em Harvard.) Nos anos 1960, o LSD encontrou seu caminho para as ruas e foi amplamente utilizado. Atualmente, a posse de LSD é ilegal.

O LSD é extremamente potente; uma dose de apenas 25 µg é suficiente para produzir um efeito alucinogênico completo (compare à dose normal de ácido acetilsalicílico, de 650 mg, que é 25 mil vezes maior). Entre os efeitos comportamentais do LSD, relata-se um estado onírico em que a percepção sensorial está muito aumentada, frequentemente mesclando percepções, de modo que sons podem evocar imagens, imagens podem evocar aromas, e assim por diante.

A estrutura química do LSD (assim como a estrutura dos componentes ativos dos cogumelos do gênero *Psilocybe* e do peiote) é muito semelhante à

estrutura da serotonina, sugerindo que esses compostos atuem no sistema serotoninérgico. De fato, o LSD é um potente agonista de receptores da serotonina em terminais pré-sinápticos de neurônios nos núcleos da rafe. A ativação desses receptores inibe fortemente o disparo de neurônios da rafe. Assim, um efeito conhecido do LSD no SNC é a redução da ação do sistema modulatório serotoninérgico de projeção difusa no encéfalo. A esse respeito, vale a pena observar que a atividade diminuída dos núcleos da rafe é também uma característica do estado de sono com sonhos (ver Capítulo 19).

Podemos concluir que o LSD produz alucinações por silenciar os sistemas serotoninérgicos do encéfalo? Se ao menos os efeitos de drogas no encéfalo fossem tão simples! Infelizmente, há problemas com essa hipótese. Por um lado, silenciar neurônios nos núcleos da rafe por outros meios – destruindo-os, por exemplo – não mimetiza os efeitos do LSD em animais de laboratório. Além disso, os animais ainda respondem ao LSD conforme o esperado, mesmo após seus núcleos da rafe terem sido destruídos.

Nos últimos anos, pesquisadores têm focado as ações diretas do LSD em receptores da serotonina no córtex cerebral. Pesquisas atuais sugerem que o LSD cause alucinações por suplantando a liberação naturalmente modulada de serotonina em áreas corticais onde as percepções normalmente são formadas e interpretadas.

Estimulantes. Em contraste com as incertezas acerca dos mecanismos de ação dos alucinógenos e da serotonina, está bem determinado que os poderosos efeitos dos estimulantes *cocaína* e *anfetamina* no SNC ocorrem em sinapses dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos. Ambas as drogas dão a seus usuários sentimentos de alerta e de autoconfiança aumentados, uma sensação de vigor e euforia e uma diminuição do apetite. Ambas são também simpatomiméticas – elas causam efeitos periféricos que mimetizam a ativação da divisão simpática do SNV: aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial, dilatação das pupilas, e assim por diante.

A cocaína é extraída das folhas da coca, uma planta que tem sido utilizada por indígenas das populações andinas durante centenas de anos. Em meados do século XIX, a cocaína surgiu na Europa e na América do Norte como o ingrediente mágico de uma ampla variedade de misturas apregoadas como tendo valor medicinal*. (Um exemplo é a Coca-Cola, a qual foi originalmente comercializada, em 1886, como agente terapêutico, e que continha tanto cocaína quanto cafeína). A cocaína caiu em desuso no início do século XX, apenas para ressurgir no final dos anos 1960 como uma droga recreacional bastante popular. Ironicamente, uma das principais razões para o aumento do uso da cocaína durante esse período foram as restrições contra as anfetaminas. As anfetaminas, sintetizadas quimicamente em 1887, não tiveram uma utilização mais ampla até a II Guerra Mundial, quando foi utilizada por soldados (em especial por aviadores) para sustentá-los em combate. Após a guerra, as anfetaminas foram disponibilizadas sem prescrição como auxiliares em dietas, descongestionantes nasais ou “pílulas estimulantes”. Regulações restritivas de seu uso surgiram após ter sido determinado que anfetaminas, assim como a cocaína, causam dependência e são perigosas em altas doses.

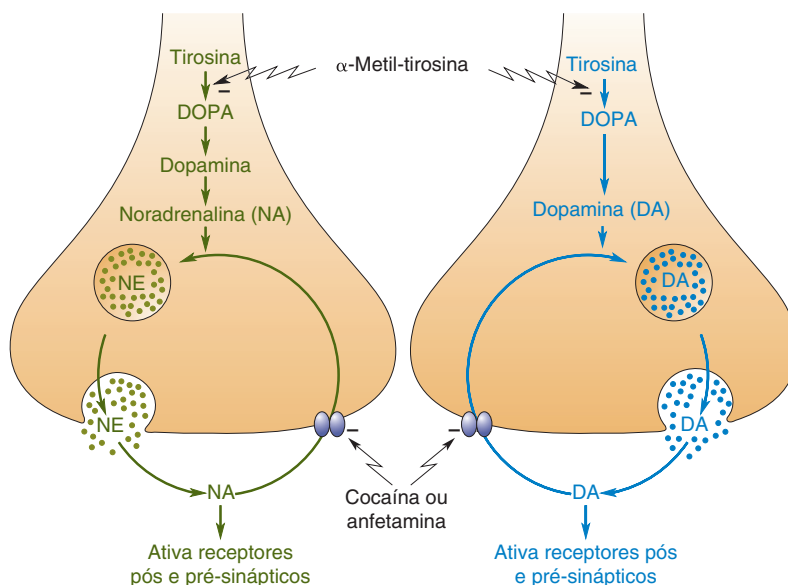
Os neurotransmissores dopamina e noradrenalina são *catecolaminas*, assim designadas em função de sua estrutura química (ver Capítulo 6). As ações das catecolaminas liberadas na fenda sináptica são normalmente encerradas por mecanismos específicos de recaptação. Tanto a cocaína quanto a anfetamina bloqueiam essa recaptação de catecolaminas (Figura 15.16). Estudos recentes, no entanto, sugerem que a cocaína atuaria mais seletivamente

*N. de T. Seu principal uso clínico era como *anestésico local*, tendo sido, por décadas, o mais eficiente agente conhecido para esse fim.

► FIGURA 15.16

Ação de drogas estimulantes em terminais axonais catecolaminérgicos.

À esquerda, está um terminal noradrenérgico, e, à direita, está um terminal dopaminérgico. Ambos os neurotransmissores são catecolaminas sintetizadas a partir do aminoácido tirosina, proveniente da dieta. Dopa (3,4-di-hidroxifenilalanina) é um intermediário na síntese de ambos. As ações da NA e da DA são normalmente terminadas por sua recaptação para o terminal do axônio. Anfetamina e cocaína bloqueiam essa recaptação, permitindo que NA e DA permaneçam na fenda sináptica por mais tempo.



sobre a recaptação de DA; anfetaminas bloqueiam a recaptação de NA e de DA e *também* estimulam a liberação de DA. Assim, esses fármacos podem prolongar e intensificar os efeitos da liberação de DA ou NA. São esses os mecanismos pelos quais a cocaína e a anfetamina produzem seus efeitos estimulantes? Existem boas razões para se pensar assim. Por exemplo, a depleção experimental das catecolaminas encefálicas por meio da utilização de inibitórios de sua síntese (como α -metil-tirosina) abole os efeitos estimulantes, tanto da cocaína quanto da anfetamina.

Além de terem efeitos estimulantes semelhantes, cocaína e anfetamina compartilham de outra ação comportamental mais insidiosa: a dependência psicológica (adição). Os usuários desenvolvem uma poderosa avidez pela prorrogação e pela continuidade das sensações agradáveis induzidas pela droga. Acredita-se que esses efeitos resultem especificamente da transmissão aumentada no sistema dopaminérgico mesocorticolímbico durante o uso da droga. Lembre-se que esse sistema pode funcionar normalmente reforçando comportamentos adaptativos. Fazendo um curto-circuito nesse sistema, contudo, essas drogas reforçam o comportamento de procura da droga. De fato, assim como trabalharão para estimular eletricamente a projeção mesocorticolímbica, os ratos também trabalharão para receber uma injeção de cocaína. O envolvimento das vias dopaminérgicas na motivação e na dependência será discutido no Capítulo 16.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, examinamos três componentes do sistema nervoso que se caracterizam pelo grande alcance de suas influências. O hipotálamo secretor e o SNV comunicam-se com células por todo o organismo, e os sistemas modulatórios de projeção difusa comunicam-se com neurônios em muitas partes diferentes do encéfalo. Esses componentes também se caracterizam pela duração de seus efeitos diretos, que podem variar de minutos a horas. Por fim, são caracterizados pelos neurotransmissores químicos que utilizam. Em muitos casos, o transmissor *define* o sistema. Por exemplo, no sistema nervoso periférico, podemos usar as palavras “noradrenérgico” e “simpático” indistintamente. O mesmo ocorre para “rafe” e “serotonina” no encéfalo e para “substância nigra” e “DA”

nos núcleos da base. Essas idiosincrasias químicas permitiram interpretações acerca do efeito de fármacos sobre o comportamento, que não são possíveis com a maior parte dos outros sistemas neurais. Dessa forma, temos uma boa ideia de onde, no encéfalo, a anfetamina e a cocaína atuam para terem seus efeitos estimulantes e, de onde, na periferia, atuam para aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Em um nível mais detalhado, cada um dos sistemas discutidos neste capítulo desempenha funções diferentes. Contudo, em um nível mais geral, todos *mantêm a homeostasia no encéfalo*: eles regulam diferentes processos dentro de certos limites fisiológicos. Por exemplo, o SNV regula a pressão arterial dentro de limites apropriados. Variações na pressão arterial otimizam o desempenho de um animal sob diferentes condições. De modo semelhante, o *locus ceruleus* noradrenérgico e os núcleos da rafe serotoninérgicos regulam os níveis de consciência e de humor. Esses níveis também variam dentro de limites que são adaptativos para o organismo. Nos próximos capítulos, encontraremos novamente esses sistemas no contexto de funções específicas.



PALAVRAS-CHAVE

O Hipotálamo Secretor

homeostasia (p. 524)
zona periventricular (p. 524)
células neurosecretoras
 magnocelulares (p. 525)
neurormônio (p. 525)
ocitocina (p. 526)
vasopressina (p. 526)
hormônio antidiurético (ADH)
 (p. 526)
células neurosecretoras
 parvocelulares (p. 528)

hormônio hipofisotrópico (p. 528)
circulação porta hipotlâmica-
 -hipofisária (p. 528)
córtex da glândula suprarrenal (p. 528)
medula suprarrenal (p. 528)
cortisol (p. 528)

O Sistema Nervoso Visceral

sistema nervoso simpático (p. 532)
sistema nervoso parassimpático
 (p. 532)
gânglios do SNV (p. 533)
neurônios pós-ganglionares (p. 533)

neurônios pré-ganglionares (p. 533)
cadeia simpática (p. 533)
divisão entérica (p. 535)
núcleo do tracto solitário (p. 537)

Os Sistemas Modulatórios de Projeção Difusa do Encéfalo

sistemas modulatórios de projeção
 difusa (p. 539)
locus ceruleus (p. 539)
núcleos da rafe (p. 541)
complexo do prosencéfalo basal
 (p. 545)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Vítimas em combate militar que perderam grandes volumes de sangue frequentemente expressam avidez por água. Por quê?
2. Você ficou acordado a noite toda tentando concluir um trabalho a tempo de entregá-lo no prazo. Você agora está digitando freneticamente, com um olho no trabalho e outro no relógio. Descreva em detalhes como a zona periventricular do hipotálamo orquestrou as respostas fisiológicas do seu organismo a essa situação de estresse.
3. Uma “crise addisoniana” descreve uma constelação de sintomas que incluem extrema fraqueza, confusão mental, sonolência, baixa pressão arterial e dor abdominal. Qual a causa desses sintomas e o que se pode fazer para tratá-los?
4. Por que a medula suprarrenal é frequentemente chamada de um gânglio simpático modificado? Por que o córtex da glândula suprarrenal não está incluído nessa descrição?
5. Alguns atletas e artistas famosos acidentalmente morreram pela utilização de grandes quantidades de cocaína. Em geral, a causa da morte é parada cardíaca. Como você explicaria as ações periféricas da cocaína?
6. Em que diferem os sistemas modulatórios de projeção difusa e o de comunicação sináptica ponto a ponto no encéfalo? Liste quatro itens.
7. Sob quais condições comportamentais estão ativos os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus*? E os neurônios noradrenérgicos do SNV?



LEITURAS ADICIONAIS

Bloom FE. 2010. The catecholamine neuron: historical and future perspectives. *Progress in Neurobiology* 90: 75–81.

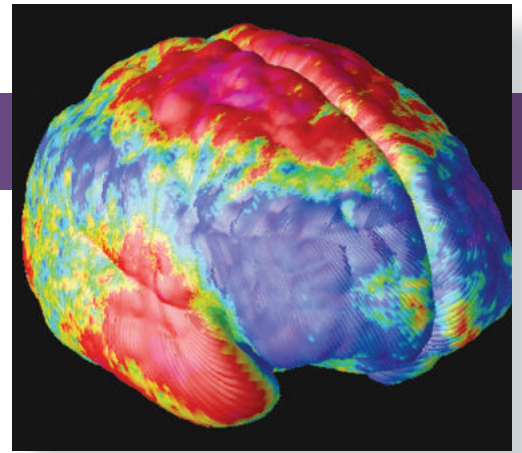
Carlsson A. 2001. A paradigm shift in brain research. *Science* 294:1021–1024.

McEwen BS. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis,

allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging* 23(5):921–939.

Meyer JS, Quenzer LF. 2004. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland, MA: Sinauer.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. 1989. Carbohydrates and depression. *Scientific American* 260(1): 68–75.



Motivação

INTRODUÇÃO

HIPOTÁLAMO, HOMEOSTASIA E COMPORTAMENTO MOTIVADO

A REGULAÇÃO A LONGO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Balanço Energético

Regulação Hormonal e Hipotalâmica da Gordura Corporal e da Ingestão de Alimentos

Gordura Corporal e Consumo de Alimentos

QUADRO 16.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Os Encéfalos Famintos dos Obesos

O Hipotálamo e a Ingestão de Alimentos

Os Efeitos de Níveis Elevados de Leptina sobre o Hipotálamo

Os Efeitos de Níveis Reduzidos de Leptina sobre o Hipotálamo

O Controle da Ingestão de Alimentos por Peptídeos do Hipotálamo Lateral

A REGULAÇÃO A CURTO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Apetite, Ingestão, Digestão e Saciedade

QUADRO 16.2 DE ESPECIAL INTERESSE: A Maconha e a Larica

Grelina

Distensão Gástrica

Colecistocinina

Insulina

QUADRO 16.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Diabetes Melito e Choque Insulínico

POR QUE COMEMOS?

Reforço e Recompensa

QUADRO 16.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Autoestimulação do Encéfalo Humano

O Papel da Dopamina na Motivação

QUADRO 16.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Dopamina e Dependência Química

QUADRO 16.6 A ROTA DA DESCOBERTA: Aprendendo a Ter Fissura, por Julie Kauer

Serotonina, Alimento e Humor

OUTROS COMPORTAMENTOS MOTIVADOS

O Ato de Beber

A Regulação da Temperatura

CONSIDERAÇÕES FINAIS

QUADRO 16.7 DE ESPECIAL INTERESSE: Neuroeconomia

INTRODUÇÃO

Os animais apresentam certos comportamentos, mas por quê? Na Parte II deste livro, discutiremos vários tipos de respostas motoras. No nível inferior, estão os reflexos inconscientes, iniciados por estimulação sensorial – dilatação das pupilas quando as luzes se apagam, retirada do pé ao pisar em um percevejo, e assim por diante. No nível superior, estão os movimentos conscientes, iniciados por neurônios do lobo frontal – por exemplo, os movimentos dos dedos que estão digitando este texto no computador. Os movimentos voluntários são compelidos a acontecer – ou seja, são *motivados* –, buscando satisfazer alguma necessidade. A motivação pode ser muito abstrata (a “necessidade” de velejar em uma tarde quente de verão), mas também pode ser bastante concreta (a necessidade de ir ao banheiro quando a sua bexiga está cheia).

A motivação pode ser pensada como a força que compele um comportamento a ocorrer. Por analogia, considere a força que compele íons sódio a atravessarem a membrana neuronal (uma analogia estranha, talvez, mas não para um texto de neurociências). Conforme aprendemos nos Capítulos 3 e 4, a força do gradiente iônico depende de diversos fatores, incluindo a concentração do íon em cada lado da membrana e o potencial elétrico da membrana. Variações na força do gradiente fazem essa corrente iônica transmembrana ser mais ou menos provável para um determinado sentido. No entanto, a força do gradiente, por si só, não determina se a corrente fluirá; o movimento transmembrana de íons também requer que os canais iônicos apropriados estejam abertos e que eles sejam capazes de conduzir a corrente.

O comportamento humano, com certeza, nunca será descrito por algo tão simples como a lei de Ohm. Ainda assim, é útil considerarmos que a probabilidade e a direção de um comportamento variam de acordo com a força que compele o animal a executar esse comportamento. Além disso, enquanto a motivação pode ser necessária para que um certo comportamento ocorra, ela não garante que o mesmo aconteça. A analogia da membrana também nos permite enfatizar o fato de que uma parte crucial do controle do comportamento é o encaminhamento adequado para a expressão de diferentes ações motivadas e com metas conflitantes – por exemplo, digitar um texto no computador, em vez de passar a tarde velejando.

A despeito do progresso alcançado nos últimos anos, as neurociências não podem, ainda, explicar concretamente por que o passeio de veleiro foi abandonado em prol da redação deste capítulo. Contudo, um progresso considerável tem sido obtido para a compreensão da motivação de comportamentos básicos para a sobrevivência.

HIPOTÁLAMO, HOMEOSTASIA E COMPORTAMENTO MOTIVADO

Os temas hipotálamo e homeostasia foram introduzidos no Capítulo 15. Lembre-se que homeostasia se refere ao processo que mantém o ambiente interno do organismo dentro de estreitos limites fisiológicos. Embora os reflexos homeostáticos ocorram em muitos níveis do sistema nervoso, o hipotálamo tem um papel-chave na regulação da temperatura corporal, do equilíbrio de fluidos e do balanço energético.

A regulação hipotalâmica da homeostasia começa com a transdução sensorial. Um parâmetro regulado (p. ex., a temperatura) é medido por neurônios sensoriais especializados, e desvios dos limites ótimos são detectados por neurônios concentrados na região periventricular do hipotálamo. Esses neurônios articulam uma resposta integrada para trazer o parâmetro em questão de volta ao seu valor ótimo. A resposta, em geral, tem três componentes:

1. *Resposta humoral*: os neurônios hipotalâmicos respondem a sinais sensoriais, estimulando ou inibindo a liberação de hormônios hipofisários na corrente sanguínea.
2. *Resposta visceromotora*: os neurônios hipotalâmicos respondem a sinais sensoriais, ajustando o equilíbrio das atividades do sistema nervoso simpático e parassimpático.
3. *Resposta somatomotora*: os neurônios hipotalâmicos, sobretudo no hipotálamo lateral, respondem a sinais sensoriais, estimulando uma resposta somatomotora para gerar um comportamento apropriado.

Você sente frio, está desidratado e sem energia. As respostas humorais e visceromotoras apropriadas são disparadas automaticamente. Você treme, o sangue é desviado da superfície corporal, a produção de urina é diminuída, as reservas de gordura corporal são mobilizadas, e assim por diante. Entretanto, as maneiras mais rápidas e efetivas de corrigir essas perturbações da homeostasia do sistema nervoso são, respectivamente, procurar ativamente por calor (ou gerá-lo movimentando-se), beber água e comer. Esses são exemplos de **comportamentos motivados** gerados pelo sistema motor somático, e são levados a ocorrer por meio da atividade do hipotálamo lateral. O objetivo deste capítulo é investigar a base neural desse tipo de motivação. Para ilustrar, nos concentraremos em um assunto muito apreciado: o ato de comer.

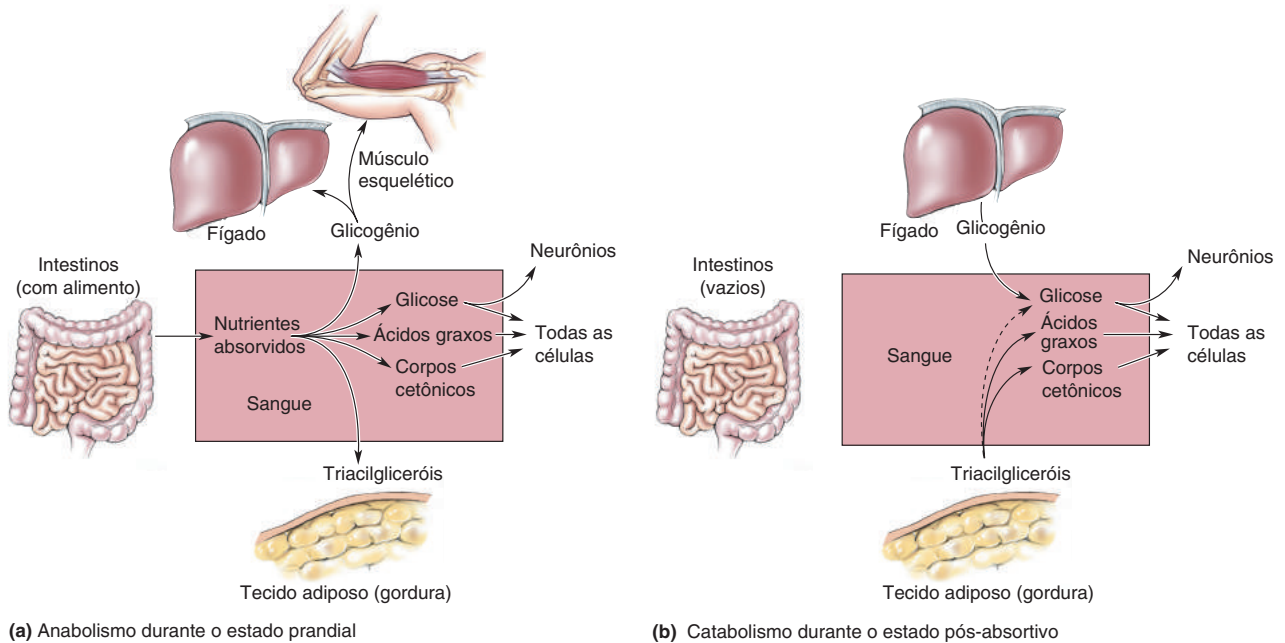
A REGULAÇÃO A LONGO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Como você sabe, mesmo uma breve interrupção no suprimento de oxigênio de uma pessoa pode levar a sérias lesões cerebrais ou mesmo à morte. Você talvez se surpreenda ao saber que as necessidades do sistema nervoso por alimento na forma de glicose não são menos urgentes. Apenas alguns minutos de privação de glicose já levam à perda da consciência, eventualmente seguida por morte, se o suprimento de glicose não for restaurado. Enquanto o ambiente externo normalmente fornece uma fonte constante de oxigênio, a disponibilidade de comida não é tão garantida. Assim, os complexos mecanismos reguladores internos evoluíram para armazenar energia no organismo, de forma que ela esteja disponível quando necessária. Uma razão primária pela qual somos motivados a comer é a manutenção dessas reservas em um nível suficiente para assegurar que não haverá um falta de abastecimento energético.

Balanço Energético

As reservas energéticas corporais são repostas durante e imediatamente após o consumo de uma refeição. Essa condição, na qual o sangue está carregado de nutrientes, é chamada de *estado prandial* (da palavra em latim para “almoço”). Durante esse período, a energia é armazenada de duas formas: glicogênio e triacilgliceróis (Figura 16.1). As reservas de glicogênio têm uma capacidade limitada, e são encontradas principalmente no fígado e no músculo esquelético. As reservas de triacilgliceróis são encontradas no tecido adiposo (gordura) e têm uma capacidade praticamente ilimitada. A síntese de macromoléculas, como glicogênio e triacilgliceróis, a partir de precursores simples é chamada de **anabolismo**, ou metabolismo anabólico.

Durante a condição de jejum entre as refeições, chamada de *estado pós-absorativo*, o glicogênio e os triacilgliceróis armazenados são quebrados para fornecer ao corpo um suprimento contínuo das moléculas utilizadas como combustível para o metabolismo celular (glicose para todas as células; ácidos graxos e corpos cetônicos para células que não os neurônios). Esse processo de quebra de macromoléculas complexas é chamado de **catabolismo**, ou metabolismo catabólico; é o oposto do anabolismo. O sistema está em um equilíbrio adequado quando as

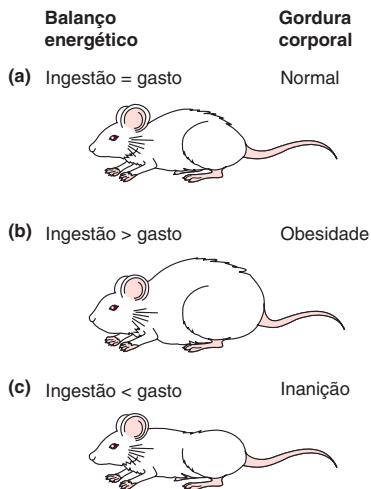


▲ FIGURA 16.1

Reposição e mobilização das reservas de energia do organismo. (a) Após uma refeição, quando estamos no estado prandial, o excesso de energia é armazenado como glicogênio ou como triacilgliceróis. (b) Entre as refeições, quando estamos no estado pós-absortivo, glicogênio e triacilgliceróis são quebrados (catabolizados) em moléculas menores, que podem ser utilizadas como combustível pelas células do organismo.

reservas energéticas são repostas na mesma velocidade média em que são gastas. Se a ingestão e o armazenamento de energia consistentemente excede a utilização, a quantidade de gordura corporal, ou *adiposidade*, aumenta, levando à **obesidade**. (A palavra *obeso* é derivada da palavra em latim para “gordura”.) Se a ingestão de energia consistentemente falha em alcançar as demandas corporais, ocorre perda de tecido adiposo, eventualmente resultando em **inanição**. A Figura 16.2 resume o conceito de balanço energético e de gordura corporal.

Para o sistema permanecer em um equilíbrio adequado, deve haver meios de regular o comportamento alimentar, baseados no tamanho das reservas energéticas e em sua velocidade de reposição. Nas últimas décadas, pesquisas têm obtido consideráveis progressos na compreensão das várias formas pelas quais essa regulação ocorre – e em boa hora, uma vez que distúrbios alimentares e obesidade são problemas de saúde em vários países. A existência de múltiplos mecanismos reguladores é agora evidente, alguns deles atuando durante um longo período, para manter as reservas de gordura corporal, e outros atuando durante um curto período, para regular o tamanho e a frequência das refeições. Iniciaremos nosso estudo examinando a regulação a longo prazo.



▲ FIGURA 16.2

Balanço energético e gordura corporal. (a) Um balanço energético normal leva à adiposidade normal. (b) Um balanço energético positivo prolongado leva à obesidade. (c) Um balanço energético negativo prolongado leva à inanição.

Regulação Hormonal e Hipotalâmica da Gordura Corporal e da Ingestão de Alimentos

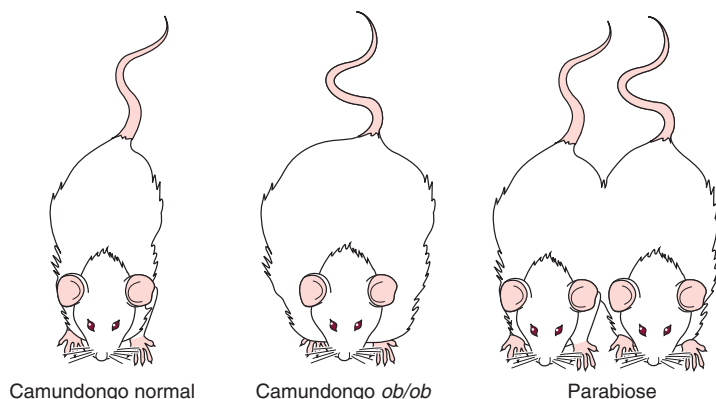
O estudo da regulação homeostática do comportamento alimentar tem uma longa história, mas as peças do quebra-cabeça estão apenas agora se encaixando. Como veremos, a ingestão de alimento pode ser estimulada quando neurônios no hipotálamo detectam uma queda nos níveis de um hormônio liberado pelos adipócitos. Essas células hipotalâmicas estão concentradas na zona periventricular; já os neurônios que estimulam o comportamento alimentar estão no hipotálamo lateral.

Gordura Corporal e Consumo de Alimentos. Se você já fez uma dieta, não precisa que lhe digam que o corpo trabalha duro para frustrar esforços no

sentido de alterar a adiposidade. Considere a Figura 16.3, a qual mostra que um rato pode ser induzido a perder gordura corporal por restrição grave da ingestão calórica. Entretanto, uma vez que o acesso ao alimento é liberado, o animal comerá uma quantidade maior, até retornar ao nível original de gordura corporal. Isso também funciona no outro sentido. Os animais submetidos a uma alimentação forçada para ganhar massa gordurosa, uma vez que lhes seja dada a oportunidade de regular a sua própria dieta, comerão pouco, até que seus níveis de gordura retornem ao normal. A resposta comportamental do rato obviamente não é um reflexo de vaidade; é um mecanismo para a manutenção da homeostasia energética. A ideia de que o sistema nervoso monitore a quantidade de gordura corporal e atue no sentido de “defender” essas reservas energéticas contra perturbações foi primeiramente proposta, em 1953, pelo cientista britânico Gordon Kennedy e é chamada de **hipótese lipostática**.

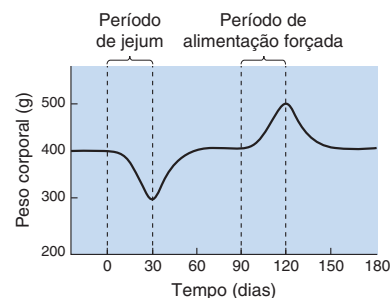
A conexão entre gordura corporal e comportamento alimentar sugere que deve haver uma comunicação entre o tecido adiposo e o encéfalo. Imediatamente, suspeitou-se que deveria haver um sinal hormonal vindo através do sangue, e essa suspeita foi confirmada nos anos 60 por Douglas Coleman e colaboradores, no Laboratório Jackson, em Bar Harbor, Maine, quando trabalhavam com camundongos geneticamente obesos. O DNA de uma linhagem de camundongos obesos não apresenta qualquer das duas cópias de um gene chamado de *ob* (esses camundongos são, então, chamados de camundongos *ob/ob*). Coleman lançou a hipótese de que a proteína codificada pelo gene *ob* seria o hormônio encarregado de dizer ao cérebro que as reservas de gordura estão normais. Assim, no camundongo *ob/ob*, que não apresenta esse hormônio, o sistema nervoso é levado a concluir que as reservas de gordura estão baixas, e os animais são anormalmente motivados a comer. Para testar essa ideia, pesquisadores fizeram um experimento com parabiose. *Parabiose* é a união anatômica e fisiológica de longo prazo entre dois animais, como em gêmeos siameses. Uma fusão cirúrgica pode produzir animais parabióticos, que têm circulação sanguínea compartilhada. Coleman e colaboradores descobriram que, quando animais *ob/ob* eram unidos por parabiose a camundongos normais, o seu comportamento alimentar e a sua obesidade eram consideravelmente reduzidos, como se o hormônio que estivesse faltando tivesse sido repostado (Figura 16.4).

Assim, começou a busca pela proteína codificada pelo gene *ob*. Em 1994, um grupo de cientistas liderados por Jeffrey Friedman, na Universidade Rockefeller, finalmente isolou a proteína, que chamaram de **leptina** (da palavra em grego para “delgado”). O tratamento de camundongos *ob/ob* com leptina



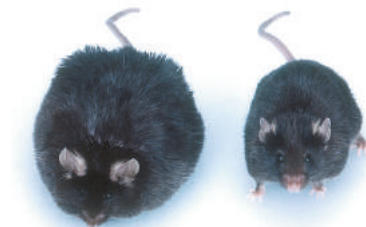
▲ FIGURA 16.4

Regulação da gordura corporal por um hormônio circulante. Se um camundongo geneticamente obeso *ob/ob* é fundido cirurgicamente com um camundongo normal, de forma que sinais sanguíneos sejam agora compartilhados pelos animais, a obesidade do camundongo *ob/ob* é bastante diminuída.



▲ FIGURA 16.3

Manutenção do peso corporal próximo de um valor determinado. O peso corporal é normalmente muito estável. O peso perdido durante um período de jejum é rapidamente recuperado quando o alimento está disponível à vontade. De forma similar, se um animal é forçado a comer mais, ganhará peso. Este será perdido, entretanto, tão logo o animal possa regular a sua própria ingestão de alimento.



▲ FIGURA 16.5

Reversão da obesidade em camundongos *ob/ob* pela leptina. Esses camundongos apresentam, ambos, um defeito no gene *ob*, que codifica o hormônio leptina, produzido pelo tecido adiposo. O animal à direita recebeu tratamento com reposição diária do hormônio, o que preveniu a obesidade, evidenciada no animal à esquerda. (Cortesia de John Sholtis, Universidade Rockefeller.)



QUADRO 16.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Os Encéfalos Famintos dos Obesos

Assim como o camundongo *ob/ob*, os seres humanos com deficiência na produção de leptina apresentam avidez por comida, metabolismo mais lento e obesidade mórbida. Para esses indivíduos, a terapia de reposição com leptina pode ser uma “cura milagrosa” (Figura A). Enquanto são raras as mutações que afetam o gene da leptina, há evidências de uma causa genética para muitas das formas de obesidade humana. A hereditariedade da obesidade é equivalente àquela da altura, e mais importante que a hereditariedade em muitas outras condições, incluindo doenças cardíacas e câncer de mama. Muitos genes estão envolvidos, e as pesquisas para descobri-los estão em andamento.

A obesidade é um importante problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, dois terços da população apresenta sobrepeso e milhões são morbidamente obesos. Muitas pessoas obesas apresentam intensa avidez por alimento e, ao mesmo tempo, têm um metabolismo mais lento. No caso da deficiência em leptina, o encéfalo e o corpo respondem como se a pessoa estivesse faminta, apesar da intensa obesidade.

A leptina chegou a ser encarada como uma tremenda promessa de tratamento para a obesidade. Pela suplementação com leptina, dizia a lógica, o encéfalo poderia receber o sinal que indicasse que o apetite devia diminuir, e o metabolismo, acelerar. Infelizmente, com exceção daqueles raros indivíduos com deficiência congênita do hormônio leptina, a maioria dos pacientes obesos não respondeu à terapia com leptina. Na verdade, descobriu-se que muitos deles apresentam níveis anormalmente altos de leptina. Aparentemente, o problema desses pacientes se origina da reduzida sensibilidade de neurônios no encéfalo à leptina circulante no sangue. O problema pode surgir de uma passagem reduzida da leptina através da barreira hematoencefálica, de uma redução na expressão de receptores para leptina em neurônios do hi-

potálamo periventricular ou de respostas alteradas do SNC a mudanças na atividade hipotalâmica. Intensos esforços estão sendo feitos para identificar possíveis alvos para fármacos que atuem nos circuitos encefálicos que determinam o comportamento alimentar a jusante à ação da leptina.



Figura A

Efeito da reposição hormonal em um ser humano com deficiência em leptina. O tratamento diário com leptina iniciou com a idade de 5 anos (à esquerda) e trouxe o peso da menina, mostrada aqui com a idade de 9 anos (à direita), para um nível aproximadamente normal. (Fonte: Gibson et al., 2004, p. 4823.)

reverte completamente a obesidade e o distúrbio alimentar (Figura 16.5). O hormônio leptina, liberado por adipócitos (células armazenadoras de gordura), regula a massa corporal, atuando diretamente em neurônios do hipotálamo que diminuem o apetite e aumentam o gasto energético.

Seres humanos bem alimentados tendem a pensar em como o aumento da leptina poderia ajudar a combater a obesidade (Quadro 16.1). No entanto, mais significativo para a sobrevivência de um animal é como a depleção de leptina pode ajudar a combater a inanição. A deficiência de leptina estimula o apetite e o comportamento alimentar, suprime o gasto energético e inibe a capacidade reprodutora – respostas adaptativas quando o alimento é escasso e as reservas energéticas estão diminuídas.

O Hipotálamo e a Ingestão de Alimentos. A.W. Hetherington e S.W. Ranson, da Universidade Northwestern, fizeram a descoberta-chave, publicada em 1940, de que pequenas lesões em ambos os lados do hipotálamo do rato podem levar a enormes efeitos sobre o comportamento alimentar subsequente e sobre a adiposidade. Lesões bilaterais do hipotálamo *lateral* causaram **anorexia**, isto é, o apetite por alimento tornou-se extremamente reduzido. Em contrapartida, as lesões bilaterais do hipotálamo *ventromedial* causaram um aumento na ingestão de alimento, e o animal tornou-se obeso (Figura 16.6).

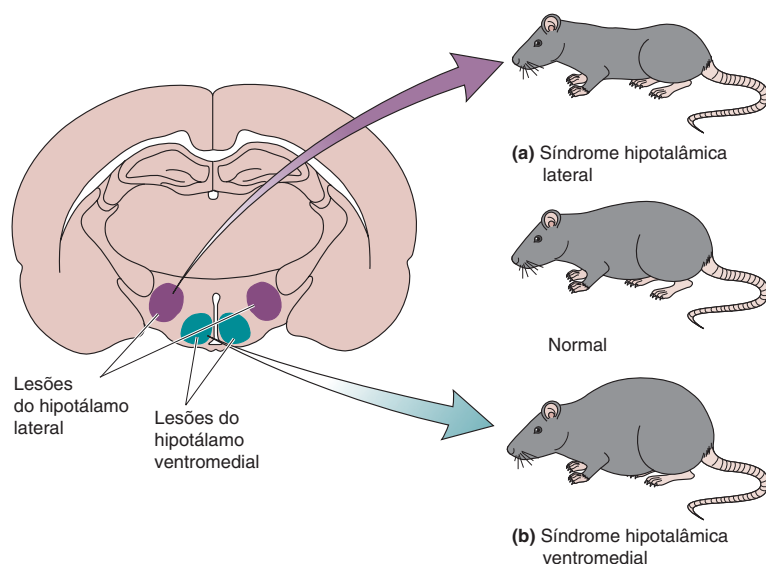


FIGURA 16.6

Comportamento alimentar e peso corporal alterados por lesões bilaterais do hipotálamo de ratos. (a) A síndrome hipotalâmica lateral, caracterizada por anorexia, é causada por lesões do hipotálamo lateral. (b) A síndrome hipotalâmica ventromedial, caracterizada por obesidade, é causada por lesões no hipotálamo ventromedial.

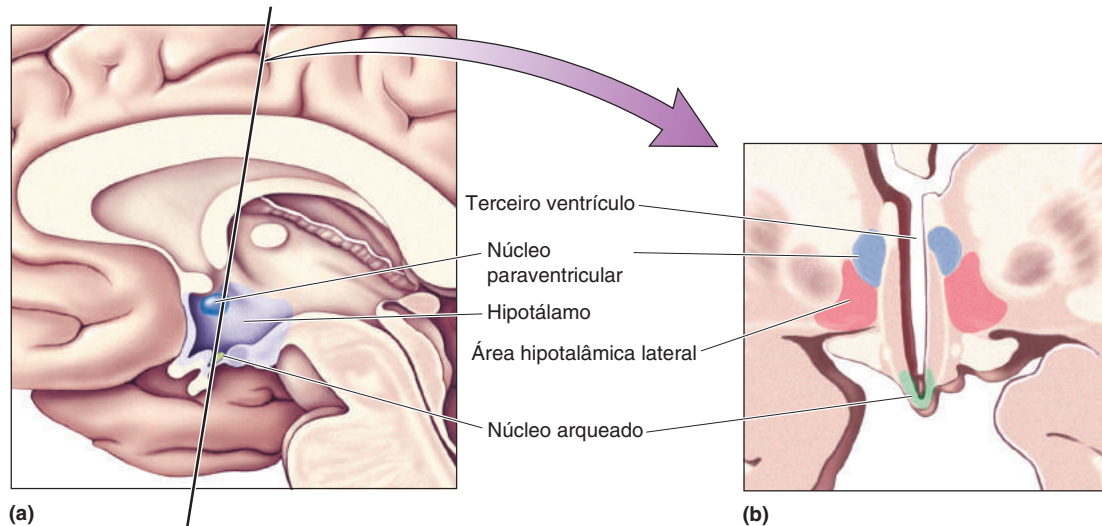
Esse cenário básico se aplica também aos seres humanos. A anorexia causada por lesão do hipotálamo lateral é comumente chamada de **síndrome hipotalâmica lateral**; a ingestão aumentada de alimento e a obesidade causada por lesão do hipotálamo ventromedial é chamada de **síndrome hipotalâmica ventromedial**.

Por algum tempo, a ideia de que o hipotálamo lateral era o “centro da fome”, atuando em oposição ao “centro de saciedade”, no hipotálamo ventromedial, tornou-se bastante popular. Dessa forma, as lesões no hipotálamo medial ou lateral fazem o sistema perder o seu equilíbrio. A destruição do hipotálamo lateral torna os animais inadequadamente saciados, de forma que eles não comem; a destruição do hipotálamo ventromedial torna os animais insaciáveis, de forma que eles comem mais. Esse modelo do “centro dual”, entretanto, mostrou ser muito simplista. Hoje, temos uma ideia melhor da razão pela qual as lesões hipotalâmicas afetam a gordura corporal e o comportamento alimentar – isso tem muito a ver com a sinalização da leptina.

Os Efeitos de Níveis Elevados de Leptina sobre o Hipotálamo. Embora ainda incompleta, começa a emergir uma imagem mais clara de como o hipotálamo participa da homeostasia da gordura corporal. Primeiro, consideremos a resposta de quando os níveis de leptina estão altos, como é o caso após diversos dias de “banquete” durante as festas de final de ano.

As moléculas de leptina circulantes, liberadas na corrente sanguínea pelos adipócitos, ativam receptores de leptina em neurônios do **núcleo arqueado** do hipotálamo, que se situa próximo à base do terceiro ventrículo (Figura 16.7). Os neurônios do núcleo arqueado que são ativados por um aumento nos níveis sanguíneos de leptina se caracterizam por conterem neurotransmissores peptídicos, α -MSH e CART, e os níveis desses peptídeos no cérebro variam na proporção dos níveis de leptina no sangue. (Para explicar esta “sopa de letrinhas”: os peptídeos são frequentemente designados por sua primeira função descoberta, e esses nomes podem gerar confusão quando outras funções são reconhecidas. Assim, é comum referir-mo-nos a peptídeos simplesmente por suas siglas. Oficialmente, α -MSH significa *alfa-hormônio estimulador de melanócitos* [do inglês, *melanocyte-stimulating hormone*], e CART refere-se a um *peptídeo cuja transcrição é regulada por cocaína e anfetamina* [do inglês, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*]. Da mesma forma que para outros neurotransmissores, os papéis dessas moléculas dependem dos circuitos nos quais elas participam.)

Antes de prosseguirmos, consideremos as respostas integradas do corpo à adiposidade excessiva, a níveis altos de leptina e à ativação dos neurônios



▲ FIGURA 16.7

Núcleos hipotalâmicos importantes para o controle do comportamento alimentar.

(a) Uma visão sagital medial do encéfalo humano, mostrando a localização do hipotálamo.

(b) Uma seção coronal no plano indicado na parte a, mostrando três importantes núcleos para o controle do comportamento alimentar: o núcleo arqueado, o núcleo paraventricular e a área hipotalâmica lateral.

α -MSH/CART do núcleo arqueado. A *resposta humoral* consiste em uma secreção aumentada de hormônio estimulador da tireoide (TSH, do inglês, *thyroid-stimulating hormone*) e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotrophic hormone*) (ver Tabela 15.1, no Capítulo 15). Esses hormônios hipofisários atuam na tireoide e nas glândulas suprarrenais e têm o efeito de aumentar a taxa metabólica no organismo todo. A *resposta visceromotora* aumenta o tônus simpático, que também aumenta a taxa metabólica, em parte pelo aumento da temperatura corporal. A *resposta somatomotora* diminui o comportamento alimentar. Os neurônios α -MSH/CART do núcleo arqueado projetam seus axônios diretamente para regiões do sistema nervoso que orquestram essa resposta coordenada (Figura 16.8).

Os neurônios α -MSH/CART desencadeiam a resposta humoral pela ativação de neurônios do **núcleo paraventricular** do hipotálamo, o que causa a liberação de hormônios hipofiseotróficos, que regulam a secreção de TSH e ACTH pela adeno-hipófise (ver Capítulo 15). O núcleo paraventricular também controla a atividade simpática por meio de axônios que se projetam diretamente para neurônios da porção inferior do tronco encefálico e para neurônios pré-ganglionares da medula espinhal. Há também uma via direta para o controle da resposta simpática por neurônios do núcleo arqueado: os próprios neurônios α -MSH e CART projetam axônios diretamente para a região intermediolateral da substância cinzenta da medula espinhal. Por fim, o comportamento alimentar é inibido por meio de conexões de neurônios do núcleo arqueado com células do hipotálamo lateral. A seguir, examinaremos com mais atenção o hipotálamo lateral.

A administração intracerebral de α -MSH ou CART mimetiza a resposta a níveis elevados de leptina. Assim, esses peptídeos são denominados **peptídeos anoréticos** – eles diminuem o apetite. A injeção de fármacos que bloqueiam a ação desses peptídeos aumenta o comportamento alimentar. Esses achados sugerem que α -MSH e CART normalmente participem da regulação do balanço energético, em parte por ativar mecanismos supressores de apetite no próprio sistema nervoso.

Os Efeitos de Níveis Reduzidos de Leptina sobre o Hipotálamo. Além de desativar as respostas mediadas por neurônios α -MSH e CART, uma queda

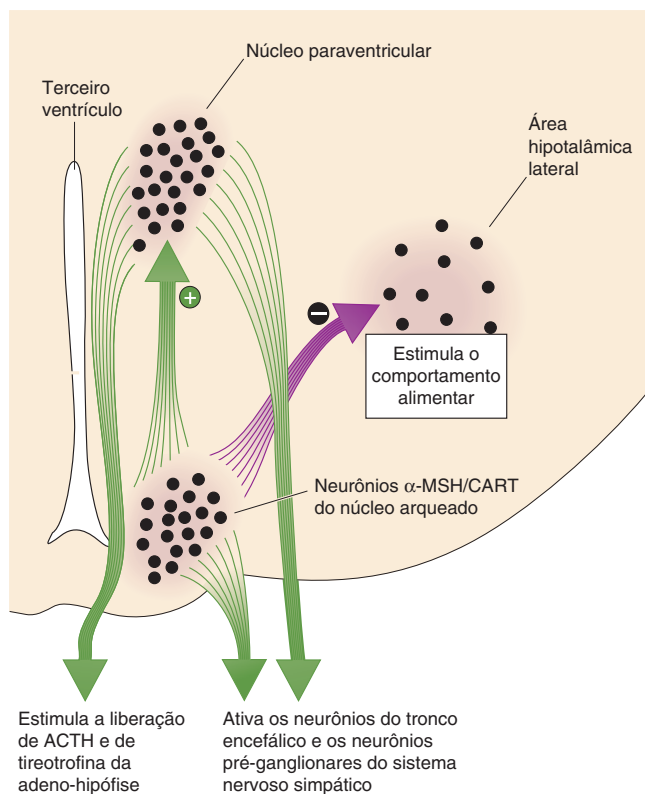


FIGURA 16.8

Resposta a níveis elevados de leptina. Um aumento nos níveis de leptina no sangue é detectado por neurônios no núcleo arqueado, os quais contêm os peptídeos α -MSH e CART. Esses neurônios projetam axônios para a porção inferior do tronco encefálico e para a medula espinhal, para o núcleo paraventricular do hipotálamo e para a área hipotalâmica lateral. Cada uma dessas conexões contribui para as respostas coordenadas humorais, visceromotoras e somatomotoras aos níveis aumentados de leptina. (Fonte: adaptada de Sawchenko, 1998, p. 437.)

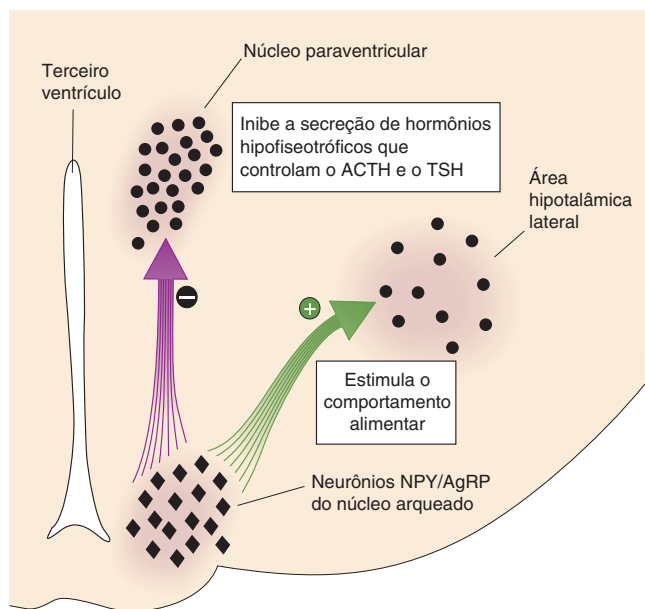


FIGURA 16.9

Resposta a níveis reduzidos de leptina. Uma redução nos níveis sanguíneos de leptina é detectada por neurônios do núcleo arqueado, os quais contêm os peptídeos NPY e AgRP. Esses neurônios do núcleo arqueado inibem os neurônios no núcleo paraventricular, os quais controlam a liberação de TSH e ACTH pela hipófise. Além disso, eles ativam os neurônios no hipotálamo lateral, que estimulam o comportamento alimentar. Alguns dos neurônios ativados no hipotálamo lateral contêm o peptídeo MCH (hormônio concentrador de melanina).

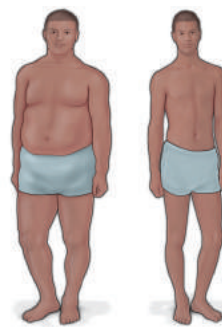
nos níveis de leptina, na verdade, *estimula* outro tipo de neurônio do núcleo arqueado. Esses neurônios contêm sua própria mistura de peptídeos: *NPY* (*neuropeptídeo Y*) e *AgRP* (do inglês, *agouti-related peptide* [peptídeo relacionado ao gene *agouti*, ou “cutia”]). Os neurônios NPY/AgRP do núcleo

*N. de T. A ausência desse gene produz, em camundongos, uma pelagem amarelada, devido à deficiência na produção de pigmentação.

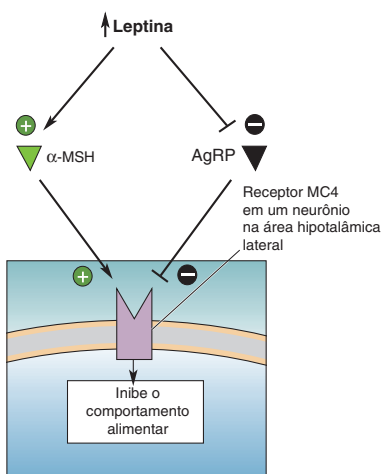
► FIGURA 16.10

Resumo das respostas ao aumento e à redução da adiposidade (gordura).

O núcleo arqueado percebe mudanças nos níveis de leptina no sangue. Um aumento na leptina aumenta a atividade de neurônios α -MSH/CART, e uma queda nos níveis de leptina aumenta a atividade dos neurônios NPY/AgRP. Essas duas populações de neurônios do núcleo arqueado orquestram as respostas humorais, visceromotoras e somatomotoras ao aumento ou à redução da adiposidade, respectivamente.



	Gordo	Magro	
Níveis de leptina no sangue	+	-	
Atividade de neurônios α -MSH/CART	+	-	Resposta no núcleo arqueado
Atividade de neurônios NPY/AgRP	-	+	
Liberação de TSH e de ACTH	+	-	Resposta humoral
Atividade do sistema nervoso simpático	+	-	Resposta visceromotora
Atividade do sistema nervoso parassimpático	-	+	
Comportamento alimentar	-	+	Resposta somatomotora



▲ FIGURA 16.11

Competição pela ligação ao receptor MC4.

Uma maneira pela qual o α -MSH, um peptídeo anorético, e o AgRP, um peptídeo orexigênico, exercem efeitos opostos sobre o metabolismo e o comportamento alimentar é pela interação com o receptor MC4 em alguns neurônios hipotalâmicos. Enquanto o α -MSH estimula o receptor MC4, o AgRP inibe-o.

arqueado também têm conexões com o núcleo paraventricular e com o hipotálamo lateral (Figura 16.9). Entretanto, os efeitos desses neuropeptídeos no balanço energético são opostos aos efeitos dos neurônios α -MSH e CART. NPY e AgRP *inibem* a secreção de TSH e de ACTH, ativam o sistema nervoso parassimpático e *estimulam* o comportamento alimentar. Eles são, então, chamados de **peptídeos orexigênicos** (da palavra em grego para “apetite”). A resposta coordenada do encéfalo a alterações nos níveis de leptina está resumida na Figura 16.10.

AgRP e α -MSH são literalmente antagonistas. Ambos ligam-se ao mesmo receptor, chamado de *receptor MC4*, em neurônios pós-sinápticos no hipotálamo. Enquanto o α -MSH ativa esse receptor, o AgRP inibe-o. A ativação de receptores MC4 em neurônios do hipotálamo lateral inibe a ingestão de alimentos; a inibição desses receptores estimula a ingestão de alimentos (Figura 16.11).

O Controle da Ingestão de Alimentos por Peptídeos do Hipotálamo Lateral.

Chegamos agora ao misterioso hipotálamo lateral, que parece ter um papel especial em nossa motivação para comer. Uma vez que essa região do cérebro não está organizada em núcleos bem definidos, ela tem o nome genérico de **área hipotalâmica lateral** (ver Figura 16.7). Como mencionado anteriormente, a primeira indicação de que o hipotálamo lateral estivesse envolvido na motivação do comportamento alimentar foi o fato de que uma lesão nessa região fazia o animal parar de comer. Além disso, a estimulação elétrica dessa área estimula o comportamento alimentar, mesmo em animais saciados. Esses achados básicos se aplicam a todos os mamíferos examinados até agora (incluindo os seres humanos). Contudo, lesões e estimulação elétrica não afetam apenas os neurônios cujos corpos celulares estão naquela região, mas afetam, também, muitas vias de passagem axonais pelo hipotálamo lateral. Experimentos modernos com o uso de métodos de optogenética para estimular ou silenciar tipos específicos de neurônios (ver Capítulo 4) revelam que ambos, os neurônios intrínsecos do hipotálamo lateral e os axônios passando através do hipotálamo lateral, contribuem

para a motivação do comportamento alimentar. Por ora, nos deteremos no papel dos neurônios dentro da área hipotalâmica lateral.

Um grupo de neurônios no hipotálamo lateral, que é alvo direto de vias provenientes dos neurônios sensíveis à leptina do núcleo arqueado, tem ainda outro neurotransmissor peptídico, o MCH (*hormônio concentrador de melatonina*). Essas células apresentam conexões amplamente distribuídas por todo o encéfalo, incluindo inervações monossinápticas diretas para a maior parte do córtex cerebral. O córtex participa da organização e do desencadeamento de comportamentos orientados a objetivos, como um “ataque à geladeira”. O sistema MCH está em uma posição estratégica para informar o córtex sobre os níveis circulantes de leptina e, portanto, pode contribuir significativamente para a motivação da busca por comida. Consistente com essa ideia, a injeção intracerebral de MCH estimula o comportamento alimentar. Além disso, os camundongos mutantes que não possuem esse peptídeo apresentam comportamento alimentar reduzido, taxa metabólica alta e são bastante magros.

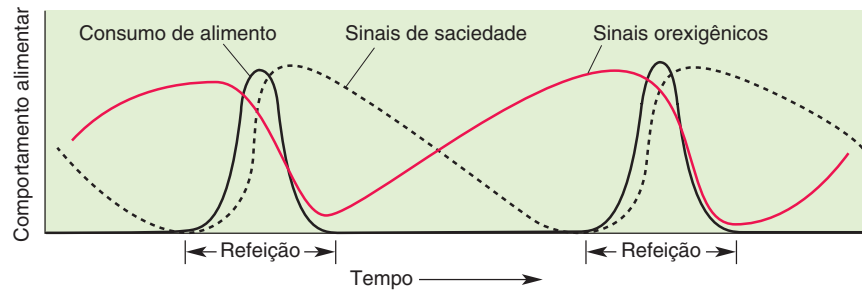
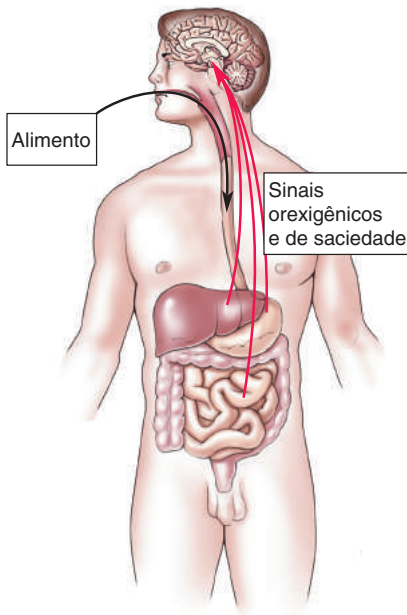
Foi ainda identificada uma segunda população de neurônios no hipotálamo lateral com conexões corticais amplamente distribuídas e contendo outro peptídeo, chamado de *orexina*. Essas células também recebem conexões diretas do núcleo arqueado. Como no caso do MCH, e como seu nome sugere, a orexina é um peptídeo orexigênico (i.e., estimula o comportamento alimentar). Os níveis de ambos, MCH e orexina, aumentam no encéfalo quando os níveis de leptina no sangue diminuem. Esses dois peptídeos têm ações complementares e não redundantes. Por exemplo, a orexina promove o início da refeição, ao passo que o MCH prolonga o consumo. Além disso, a orexina, também denominada *hipocretina*, tem um papel muito importante na regulação da vigília. Como veremos no Capítulo 19, as mutações gênicas que levam à falta de sinalização pela orexina (hipocretina) levam não somente à perda de peso, mas também à sonolência excessiva durante o dia. Talvez seja óbvio que o sono deve inibir o comportamento alimentar, afinal é difícil comer quando você está dormindo. Contudo, você talvez se surpreenda ao saber que insônia e obesidade frequentemente andam juntas. A orexina (hipocretina) fornece um elo interessante entre essas duas condições.

Para concluir esta seção, resumiremos as respostas hipotalâmicas aos níveis sanguíneos de leptina. Lembre-se que os níveis de leptina aumentam quando a gordura corporal aumenta, e diminuem quando a gordura diminui.

- Um *aumento* nos níveis de leptina estimula a liberação de α -MSH e de CART pelos neurônios do núcleo arqueado. Esses peptídeos anoréticos atuam no encéfalo, em parte pela ativação do receptor MC4, no sentido de inibir o comportamento alimentar e aumentar o metabolismo.
- Uma *queda* nos níveis de leptina estimula a liberação de NPY e AgRP pelos neurônios do núcleo arqueado e a liberação de MCH e de orexina pelos neurônios da área hipotalâmica lateral. Esses peptídeos orexigênicos atuam no encéfalo no sentido de estimular o comportamento alimentar e diminuir o metabolismo.

A REGULAÇÃO A CURTO PRAZO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

A regulação exercida pela leptina sobre a tendência de procurar e consumir alimento é muito importante, mas não representa a história toda. Mesmo deixando de lado fatores sociais e culturais (como o comando materno: “Coma!”), a motivação para comer depende de quanto tempo faz desde a última refeição e de quanto nós comemos então. Além disso, a motivação para continuar comendo uma vez que a refeição inicia depende de quanto e de que tipo de



▲ FIGURA 16.12

Um modelo hipotético para a regulação a curto prazo do comportamento alimentar.

O gráfico mostra uma possível forma de regular o consumo de alimento por meio de sinais de saciedade, os quais surgem em resposta à ingestão de alimentos. Quando os sinais de saciedade estão elevados, o consumo de alimento é inibido. Quando os sinais de saciedade caem para zero, a inibição desaparece, e prevalece o consumo de alimento.

comida foi ingerido. Esses são exemplos daquilo que estamos chamando de regulação a curto prazo do comportamento alimentar.

Uma maneira útil de pensar acerca desse processo regulador é imaginar que o estímulo para comer, que pode variar lentamente com o aumento ou a diminuição dos níveis de leptina, é aumentado por sinais orexigênicos gerados em resposta a um período de jejum e inibido por **sinais de saciedade**, que ocorrem quando comemos e o processo de digestão é iniciado (i.e., no período prandial). Esses sinais de saciedade provocam o término da refeição e, por algum tempo, inibem a ingestão de alimentos. Durante o período pós-absortivo (jejum), os sinais de saciedade vagarosamente se dissipam, e os sinais orexigênicos aumentam, até que o estímulo para comer novamente se sobressai (Figura 16.12). Utilizaremos esse modelo para estudar as bases biológicas da regulação a curto prazo do comportamento alimentar.

Apetite, Ingestão, Digestão e Saciedade

Você acordou uma manhã após uma longa noite de sono. Você vai à cozinha e se depara com panquecas sendo preparadas ao fogão. Quando estão prontas, você come-as com entusiasmo, até estar satisfeito. As reações de seu corpo durante esse processo podem ser divididas em três fases: cefálica, gástrica e de substrato (também chamada de *fase intestinal*).

1. *Fase cefálica.* A visão e o aroma das panquecas dispara diversos processos fisiológicos que antecipam a chegada do desjejum. As divisões parassimpática e entérica são ativadas, causando a secreção de saliva em sua boca e de suco gástrico em seu estômago.
2. *Fase gástrica.* As respostas tornam-se muito mais intensas quando você começa a comer, mastigando, engolindo e enchendo o seu estômago com alimento.
3. *Fase de substrato.* À medida que seu estômago se enche e as panquecas parcialmente digeridas se movem para os seus intestinos, os nutrientes começam a ser absorvidos e chegam à corrente sanguínea.

À medida que você passa por essas fases, os sinais que motivaram o consumo das panquecas são substituídos por sinais para o término de sua refeição. Consideremos alguns dos sinais orexigênicos e de saciedade que estruturam o comportamento alimentar durante uma refeição (Quadro 16.2).



QUADRO 16.2 DE ESPECIAL INTERESSE

A Maconha e a Larica

Uma consequência bem conhecida da intoxicação por maconha é a estimulação do apetite, um efeito conhecido pelos usuários como “larica”. O ingrediente ativo da maconha é o D⁹-tetra-hidrocanabinol (THC), que altera a função neuronal pela estimulação de um receptor, chamado de receptor canabinoide 1 (CB1). Os receptores CB1 são abundantes em todo o encéfalo, de modo que seria uma simplificação excessiva considerar esses receptores como servindo apenas funções relacionadas à regulação do apetite. Ainda assim, a “maconha medicinal” é frequentemente prescrita (onde isso é legal) como um meio de estimular o apetite em pacientes com doenças crônicas, como câncer e Aids. Por sua vez, um composto que inibe receptores CB1, o rimonabante, foi desenvolvido como supressor de apetite. No entanto, testes clínicos em seres humanos precisaram ser interrompidos em função de efeitos colaterais psiquiátricos. Apesar desses resultados ressaltarem o fato de que esses receptores devem ter muitos outros efeitos além da larica, ainda é interessante nos questionarmos em que parte do encéfalo a estimulação dos receptores CB1 resulta na estimulação do apetite. Não é de surpreender que os receptores CB1 estejam associados a neurônios em muitas regiões do encéfalo que controlam o comportamento alimentar, como o hipotálamo, e que alguns dos efeitos orexigênicos do THC estejam relacionados a alterações na atividade desses neurônios. Em 2014, contudo, os neurocientistas ficaram surpresos ao descobrir que boa parte do efeito estimulador do apetite vem

de uma intensificação do sentido do olfato, pelo menos em camundongos. Pesquisas conduzidas em colaboração entre cientistas da França e da Espanha, por acaso países que são conhecidos por apreciarem bons aromas e sabores, mostraram que a ativação de receptores CB1 no bulbo olfatório aumenta a detecção de odores e é necessária para o aumento da ingestão de alimento que é estimulado por canabinoides em camundongos em jejum.

No Capítulo 8, discutimos como aromas ativam os neurônios no bulbo olfatório, os quais, por sua vez, retransmitem a informação para o córtex olfatório. O córtex também envia projeções que retroalimentam o bulbo olfatório, estabelecendo sinapses com interneurônios inibitórios chamados de células granulares. Pela ativação dessas células granulares inibitórias, a retroalimentação do córtex diminui a atividade olfativa ascendente. Essas sinapses corticofugais utilizam glutamato como neurotransmissor. Os endocanabinoides endógenos no encéfalo (anandamida e 2-araquidonoilglicerol) são sintetizados em condições de jejum e inibem a liberação de glutamato atuando em receptores CB1 nos terminais dos axônios corticofugais. A redução da ativação das células granulares pelo glutamato no bulbo olfatório tem o efeito líquido de ressaltar o sentido do olfato (Figura A). Ainda não foi determinado se a larica surge de um aumento do olfato nos usuários de maconha, mas um experimento simples, como segurar fechado seu nariz enquanto está comendo, confirma que muito do valor hedônico do alimento vem do sentido do olfato.

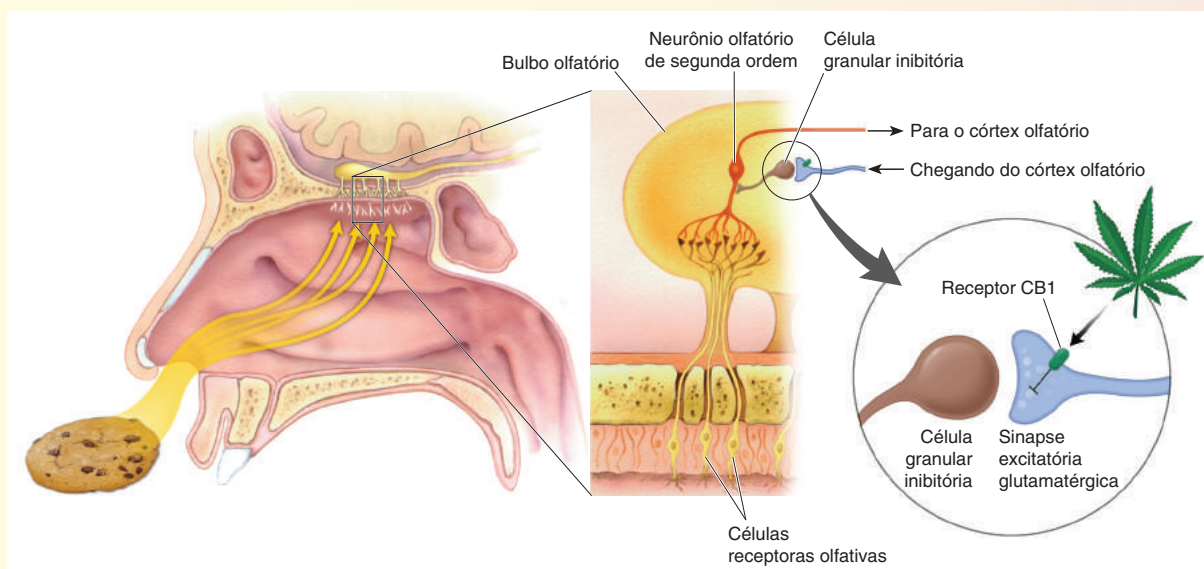


Figura A

A ativação de receptores CB1 pelo THC, o ingrediente psicoativo na maconha, resalta o olfato, suprimindo a liberação de glutamato a partir de aferências corticofugais às células granulares inibitórias no bulbo olfatório. (Fonte: adaptada de Soria-Gomez et al., 2014.)

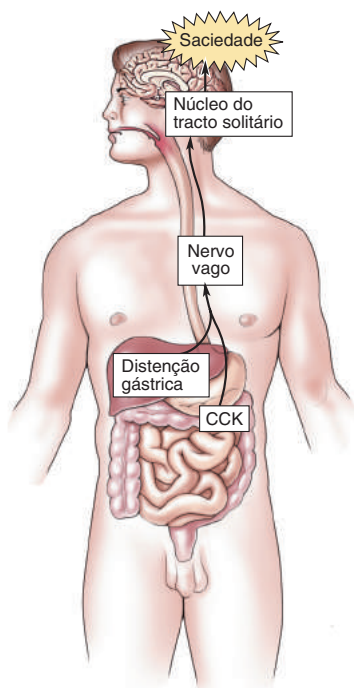
Grelina. Você não precisa que lhe digam que a refeição inicia porque está *com fome*. Até recentemente, os cientistas acreditavam que a fome era meramente a ausência da saciedade. Essa forma de pensar mudou, em 1999, com a descoberta de um peptídeo denominado **grelina**. A grelina foi originalmente isolada como um fator que estimula a liberação do hormônio do crescimento. Entretanto, os pesquisadores rapidamente descobriram que esse peptídeo se encontra altamente concentrado no estômago, e é liberado na corrente sanguínea quando o estômago está vazio. Seu estômago ronca e libera grelina*. A administração intravenosa de grelina estimula fortemente o apetite e o consumo de alimento por meio da ativação de neurônios do núcleo arqueado contendo NPY e AgRP (os mesmos neurônios ativados pela queda nos níveis de leptina no sangue).

Distensão Gástrica. Todos sabemos o que é se sentir “cheio” após uma lauta refeição. Como você pode imaginar, o estiramento das paredes do estômago é um sinal poderoso de saciedade. A parede do estômago é ricamente innervada por axônios mecanossensoriais, e a maior parte deles ascende para o encéfalo através do **nervo vago**. Lembre-se, do Apêndice do Capítulo 7, que o vago (X nervo craniano) contém uma mistura de axônios sensoriais e motores, origina-se no bulbo (medula oblonga) e serpenteia pela maior parte das cavidades corporais (*vago* vem do latim, “vagar”). Os axônios sensoriais do vago ativam neurônios no **núcleo do tracto solitário**, que se localiza no bulbo. Esses sinais inibem o comportamento alimentar.

Você pode ter notado que o núcleo do tracto solitário foi mencionado várias vezes em diferentes contextos. O núcleo gustatório, que recebe aferentes sensoriais diretos das papilas gustatórias (ver Capítulo 8), é, na verdade, uma subdivisão do núcleo do tracto solitário. O núcleo do tracto solitário é também um centro importante no controle do sistema nervoso simpático (ver Capítulo 15). Agora sabemos que esse mesmo núcleo recebe aferentes sensoriais viscerais do nervo vago. É fácil perceber como um núcleo com tão amplas conexões pode funcionar como um importante centro integrador no controle do comportamento alimentar e do metabolismo. Como você sabe, a saciedade induzida pelo estômago cheio pode sofrer um atraso, se o que você está comendo for suficientemente saboroso.

Colecistocinina. Nos anos setenta, pesquisadores descobriram que a administração do peptídeo **colecistocinina (CCK)** reduz a frequência da ingestão e a quantidade ingerida nas refeições. A CCK está presente em algumas das células que revestem o intestino e em alguns dos neurônios do sistema nervoso entérico. É liberada em resposta à estimulação do intestino por certos tipos de alimentos, sobretudo lipídeos. A principal ação da CCK como peptídeo da saciedade é exercida nos axônios sensoriais vagais. A CCK atua sinergicamente com a distensão gástrica, inibindo o comportamento alimentar (Figura 16.13). Curiosamente, a CCK, assim como muitos outros peptídeos gastrintestinais, também está presente em determinadas populações de neurônios no sistema nervoso central (SNC).

Insulina. A **insulina** é um hormônio de importância vital, liberado na corrente sanguínea pelas células β do pâncreas (Quadro 16.3). Embora a glicose seja sempre facilmente transportada para dentro dos neurônios, *o transporte da glicose para diversas outras células do corpo requer insulina*. Isso significa que a insulina é importante para o metabolismo anabólico, durante o qual a glicose é transportada, para fins de armazenamento, para dentro do fígado, do músculo esquelético e das células adiposas, ou para o metabolismo catabólico, durante



▲ FIGURA 16.13

A ação sinérgica entre a distensão gástrica e o peptídeo CCK sobre o comportamento alimentar. Ambos os sinais convergem para axônios no nervo vago, disparando um sinal de saciedade.

*N. de T. O autor faz uma brincadeira com o som das palavras em inglês, impossível de colocar em português: *Your “growling” stomach releases ghrelin (“ghrrrrrrrelin”).*



QUADRO 16.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Diabetes Melito e Choque Insulínico

A insulina, liberada pelas células β do pâncreas, desempenha um papel central na manutenção do balanço energético. Após uma refeição, os níveis de glicose no sangue aumentam. Para ser utilizada pelas células do organismo, a glicose deve ser transportada através da membrana plasmática por proteínas especializadas, os chamados *transportadores de glicose*. Em outras células que não os neurônios, a inserção de transportadores de glicose na membrana ocorre quando a insulina se liga a receptores na superfície da membrana*. Assim, para essas células poderem utilizar ou armazenar glicose, um aumento nos níveis de insulina no sangue deve acompanhar o aumento na glicemia. Na condição clínica conhecida como *diabetes melito*, defeitos na produção e na liberação de insulina, ou na resposta celular a esse hormônio, impedem a reação normal ao aumento na glicemia. As consequências incluem níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia), uma vez que a glicose absorvida a partir dos intestinos não pode ser captada pela maioria das células do organismo (no entanto, pode ser captada pelos neurônios). O excesso de glicose passa para a urina, tornando-a doce. De fato, o nome diabetes melito vem das palavras do latim para “sifão” e “mel”, respectivamente.

Um tratamento efetivo para alguns tipos de diabetes melito são injeções hipodérmicas de insulina. Este tratamento, entretanto, tem certos riscos. Uma dose excessiva de insulina causa uma queda muito grande na glicose sanguínea (hipoglicemia), levando os neurônios à inanição. A condição resultante é chamada de *choque insulínico*, e é caracterizada por sudorese, tremor, ansiedade, tonturas e visão dupla (diplopia). Se a hipoglicemia não for corrigida prontamente, esses sinais são seguidos por *delirium*, convulsões e perda de consciência. A resposta neurológica imediata à hipoglicemia ilustra quão vital é o balanço energético para o funcionamento normal do encéfalo (Figura A).

*N. de T. Basicamente, as células musculares e do tecido adiposo apresentam transportadores de glicose dependentes de insulina; outras células, como neurônios, hepatócitos ou enterócitos, não necessitam de insulina para a captação da glicose.

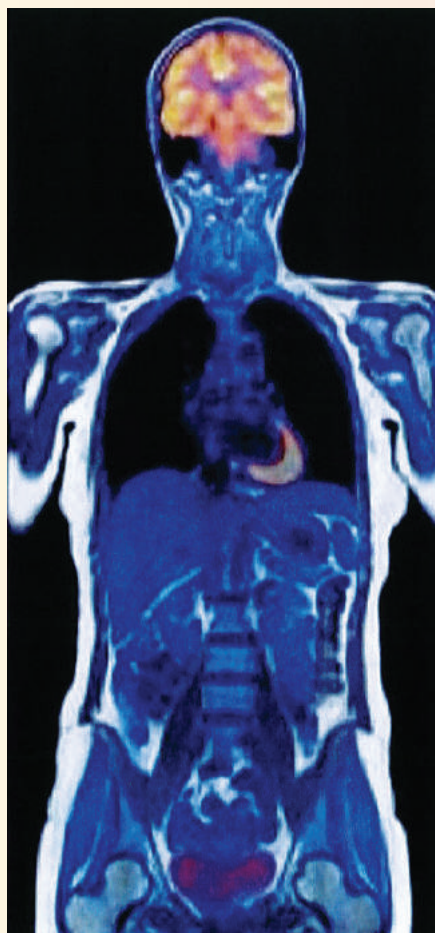
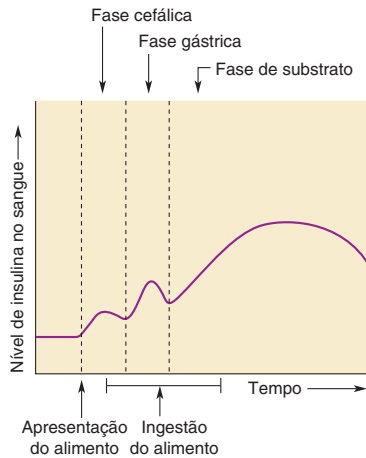


Figura A
Uma imagem do corpo humano obtida por tomografia por emissão de pósitrons (TEP), sobreposta a uma imagem obtida por ressonância magnética (RM). As cores quentes (vermelho a amarelo) mostram as regiões com alta utilização de glicose. Observe que o encéfalo, mesmo em repouso, apresenta uma alta demanda por combustível. Quando os níveis de glicose no sangue caem, como ocorre durante o choque insulínico, as funções encefálicas são rapidamente perdidas. (Fonte: Siemens Healthcare e Professor Marcus Raichle, Universidade de Washington, St. Louis.)

o qual a glicose é captada por outras células do organismo para ser utilizada como combustível. Assim, os níveis de glicose no sangue são finamente regulados pelo nível de insulina: quando os níveis de insulina diminuem, isso resulta em aumento nos níveis plasmáticos de glicose; quando os níveis de insulina aumentam, levam a uma queda nos níveis plasmáticos de glicose.

A liberação de insulina pelo pâncreas é controlada de diferentes maneiras (Figura 16.14). Consideremos o exemplo de seu desjejum com panquecas. Durante a fase cefálica, quando você está antecipando o alimento, a inervação parassimpática do pâncreas (que chega através do nervo vago) estimula as



▲ FIGURA 16.14

Variações nos níveis de insulina no sangue antes, durante e após uma refeição. (Fonte: adaptada de Woods e Stricker, 1999, p. 1094.)

células β a liberarem insulina. Em resposta, os níveis de glicose sanguínea caem ligeiramente, e essa queda, detectada por neurônios no encéfalo, aumenta seu estímulo a comer (em parte pela ativação de neurônios NPY/AgRP no núcleo arqueado). Durante a fase gástrica, quando o alimento entra em seu estômago, a secreção de insulina é também estimulada por hormônios gastrintestinais, como a CCK. A liberação de insulina é máxima quando o alimento é finalmente absorvido pelo intestino, e os níveis de glicose no sangue aumentam durante a fase de substrato. De fato, o estímulo fundamental para a liberação de insulina é o aumento dos níveis de glicose. Esse aumento na insulina, juntamente com o aumento na glicemia, é um sinal de saciedade e fará você parar de comer.

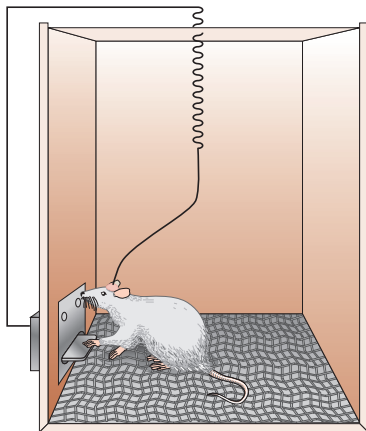
Em contrapartida aos outros sinais de saciedade que discutimos, os quais se comunicam com o encéfalo principalmente via nervo vago, a insulina no sangue age no sentido de inibir o comportamento alimentar atuando diretamente nos núcleos arqueado e ventromedial do hipotálamo. Aparentemente, a insulina atua de maneira semelhante à leptina para regular o comportamento alimentar.

POR QUE COMEMOS?

Comentamos os sinais que motivam o comportamento alimentar, mas ainda não discutimos o que isso significa em termos psicológicos. Obviamente, comemos porque *gostamos* de comida. Esse aspecto da motivação é hedônico: é gostoso, portanto, fazemos. Extraímos prazer do sabor, do aroma, da visão e da textura do alimento, assim como do ato de comer. No entanto, também comemos porque estamos famintos e queremos alimento. Esse aspecto da motivação pode ser considerado a *redução de uma compulsão*: a satisfação de uma ânsia. Uma suposição razoável é que o “gostar” e o “querer” são dois aspectos de um mesmo e único processo; afinal de contas, é normal que desejemos alimentos que apreciamos. Pesquisas em seres humanos e em animais sugerem, entretanto, que o gostar e o querer são mediados por diferentes circuitos no encéfalo.

Reforço e Recompensa

No início da década de 50, James Olds e Peter Milner, da Universidade McGill, em Montreal, no Canadá, conduziram um experimento no qual eletrodos eram implantados no encéfalo de ratos, a fim de investigar o efeito da estimulação elétrica do encéfalo sobre o comportamento do animal. O rato perambulava livremente em uma caixa de cerca de 0,3 m². Cada vez que o rato passava por determinado canto da caixa, o encéfalo era estimulado. Os pesquisadores observaram que, quando o eletrodo estava situado em certas partes do encéfalo, a estimulação parecia fazer o animal passar todo o tempo no canto onde ocorria a estimulação. Em uma brilhante variação desse experimento, Olds e Milner utilizaram uma nova caixa para o rato, contendo em um dos lados uma alavanca que, quando acionada, liberava um breve estímulo para o encéfalo (Figura 16.15). No início, o rato perambulava pela caixa e passava sobre a alavanca por acidente, mas logo estava pressionando repetidamente a alavanca para receber a estimulação elétrica. Esse comportamento é denominado **autoestimulação elétrica**. Algumas vezes, os ratos ficavam tão envolvidos em pressionar a alavanca, que não buscavam comida e água, parando apenas ao desmaiarem de exaustão (Quadro 16.4).



▲ FIGURA 16.15

Autoestimulação elétrica por um rato. Quando o rato pressiona a alavanca, ele recebe uma breve corrente elétrica através de um eletrodo implantado em seu encéfalo.

A autoestimulação elétrica fornece, aparentemente, uma *recompensa* que *reforça* o hábito de pressionar a alavanca. Deslocando sistematicamente a posição dos eletrodos de estimulação para diferentes regiões do encéfalo, os pesquisadores foram capazes de identificar sítios específicos, cuja estimulação resultava em reforço. Tornou-se evidente que os sítios mais efetivos para



QUADRO 16.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Autoestimulação do Encéfalo Humano

Para se determinar as sensações evocadas pela estimulação do encéfalo, seria interessante inserir eletrodos para estimular o encéfalo de uma pessoa e perguntar o que ela sente. Obviamente, isso normalmente não é factível ou ético. No entanto, como último recurso de tratamento para algumas condições médicas debilitantes, seres humanos podem, ocasionalmente, receber implantes intracranianos de eletrodos que eles podem autoestimular. Consideremos dois pacientes estudados por Robert Heath, na Universidade de Tulane de Saúde, na década de 1960.

O primeiro paciente apresentava narcolepsia grave; ele poderia passar abruptamente da vigília para um sono profundo. (Narcolepsia e sono serão discutidos no Capítulo 19.) Essa condição interferia significativamente em sua vida e, obviamente, tornava difícil o paciente manter um emprego. Foram implantados 14 eletrodos em diferentes áreas de seu encéfalo, na esperança de se descobrir um sítio onde ele pudesse se autoestimular para se manter alerta. Quando ele estimulava o hipocampo, relatava sentir um prazer moderado. A estimulação do tegmento mesencefálico fazia com que se sentisse alerta, mas desgostoso. O sítio que o paciente escolheu para se autoestimular frequentemente foi a área septal do prosencéfalo (Figura A). A estimulação dessa área fazia ele se sentir mais alerta e lhe dava uma sensação boa, que ele definiu como a sensação que precede um orgasmo. Ele relatou que algumas vezes pressionava o botão sucessivamente, tentando sem sucesso atingir um orgasmo, terminando, por fim, em frustração.

O caso do segundo paciente é um pouco mais complexo. Essa pessoa teve eletrodos implantados em 17 sítios do encéfalo, na esperança de aprender algo sobre a localização de sua grave epilepsia. Ele relatou sentimentos de prazer com a estimulação da área septal e do tegmento mesencefálico. De modo consistente com o primeiro caso, relatado acima, a estimulação septal era associada a sensações sexuais. A estimulação do mesencéfalo dava um sentimento de “bêbado

feliz”. Outras sensações moderadamente positivas eram causadas pela estimulação da amígdala e do núcleo caudado. É interessante que o sítio que era estimulado com maior frequência era o tálamo medial, embora a estimulação nessa região induzisse uma sensação de irritação, menos prazerosa que a estimulação de outros locais. O paciente declarou que a razão pela qual estimulava mais essa área era pelo fato de que isso lhe dava a sensação de que estava para evocar uma memória. Ele repetia a estimulação, em uma fútil tentativa de trazer a memória para sua mente, mesmo que, no final, esse processo terminasse em frustração.

Esses dois casos específicos, além de muitos outros, sugerem que a autoestimulação nem sempre é sinônimo de prazer. Há frequentemente alguma recompensa, ou antecipação de recompensa, associada à estimulação, mas a experiência nem sempre é prazerosa.

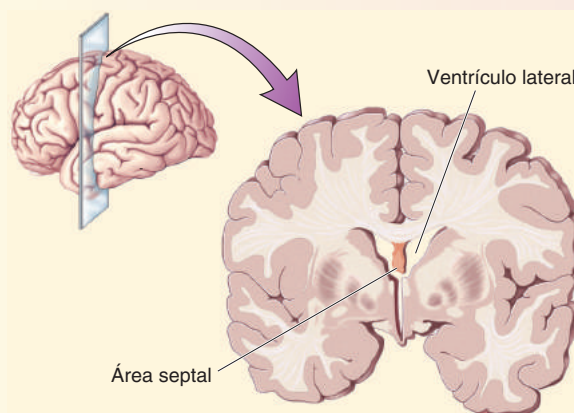
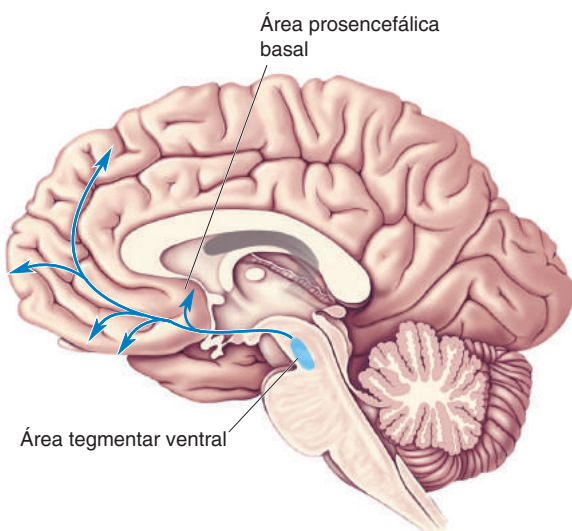


Figura A

A área septal, um sítio de autoestimulação elétrica em seres humanos, situa-se no prosencéfalo rostral, abaixo do ventrículo lateral.



◀ FIGURA 16.16

O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Os animais são motivados a comportar-se de maneira tal que estimule a liberação de dopamina na área basal do prosencéfalo.

a autoestimulação se situavam na trajetória de axônios dopaminérgicos originados da área tegmentar ventral e que se projetam através do hipotálamo lateral para diversas regiões do prosencéfalo (Figura 16.16). Os fármacos que bloqueiam receptores dopaminérgicos também reduzem a autoestimulação, sugerindo que os animais agiam no sentido de estimular a liberação de dopamina no encéfalo. Essa possibilidade foi apoiada quando foi descoberto que os animais também pressionarão uma alavanca para receber uma injeção de anfetamina, um fármaco que aumenta a dopamina liberada no encéfalo. Embora haja outros mecanismos relacionados à autoestimulação, além da dopamina, há pouca dúvida de que a liberação de dopamina no encéfalo reforçará o comportamento que a causou. Esses experimentos sugerem um mecanismo pelo qual recompensas naturais (alimento, água, sexo) reforçam determinados comportamentos. De fato, um rato faminto pressionará uma alavanca para receber uma pequena porção de alimento, e essa resposta é também muito reduzida por bloqueadores de receptores dopaminérgicos.

O Papel da Dopamina na Motivação

Por muitos anos, acreditou-se que a projeção dopaminérgica da área tegmentar ventral para o prosencéfalo estava a serviço da recompensa hedônica – em outras palavras, do prazer. No caso do comportamento alimentar, acreditava-se que a dopamina era liberada em resposta a alimentos palatáveis, tornando a sensação prazerosa. Os animais eram motivados a procurar alimentos saborosos devido à recompensa hedônica – um jorro de dopamina no prosencéfalo.

No entanto, essa ideia simples tem sido contestada nos últimos anos. A destruição de axônios dopaminérgicos de passagem pelo hipotálamo lateral não reduz as respostas hedônicas ao alimento, embora os animais parem de comer. Se um bocado de alimento saboroso é colocado na língua de um rato que tenha sofrido essa lesão, o animal ainda se comporta como se o alimento evocasse uma sensação prazerosa (o equivalente, em ratos, do “lamber os lábios”), e o bocado de alimento é consumido. Os animais destituídos de dopamina comportam-se como se *gostassem* de comida, mas não a *quisessem*. O animal aparentemente não tem motivação para procurar alimento, mesmo que pareça apreciá-lo quando o alimento está disponível. Por outro lado, a estimulação de axônios dopaminérgicos no hipotálamo lateral de ratos normais parece produzir uma compulsão por alimento sem aumentar o efeito hedônico desse alimento. Não é surpreendente, então, que pesquisas recentes sobre a fissura associada à dependência química (a drogas, álcool, ou mesmo chocolate) tenham focado o papel dessa via dopaminérgica (Quadro 16.5). Não é coincidência que algumas das drogas com maior potencial de causar dependência (p. ex., cocaína e anfetamina) atuem diretamente em sinapses dopaminérgicas do encéfalo.

Informações acerca de como a sinalização dopaminérgica influencia o comportamento vêm de estudos em animais experimentais, nos quais a atividade de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral do mesencéfalo é monitorada com microeletrodos. Wolfram Schultz e colaboradores, em um importante estudo na Universidade de Cambridge, na Inglaterra, investigaram o que ocorre aos neurônios dopaminérgicos quando uma pequena quantidade de suco é dada a um macaco logo após uma luz ser acesa. Inicialmente, antes que o animal aprenda que a luz prediz o fornecimento do suco, Schultz observou que os neurônios dopaminérgicos não respondiam à luz, mas se tornavam brevemente ativos quando o animal recebia o suco. Isso era o que se poderia esperar se os neurônios dopaminérgicos estivessem simplesmente registrando a ocorrência de uma experiência prazerosa. Contudo, após a luz e o suco serem pareados repetidamente, os neurônios dopaminérgicos mudaram seu padrão de disparo. Eles agora respondiam brevemente quando a luz era acesa, mas não respondiam quando o animal recebia o suco. Além disso, se Schultz e colaboradores



QUADRO 16.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Dopamina e Dependência Química

Heroína, nicotina e cocaína: o que essas substâncias têm em comum? Elas atuam em diferentes sistemas de neurotransmissores no encéfalo – a heroína atua sobre o sistema opioide, a nicotina sobre o sistema colinérgico e a cocaína sobre os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico – e produzem diferentes efeitos psicoativos. Entretanto, as três substâncias são altamente causadoras de dependência. Essa qualidade em comum pode ser explicada pelo fato de que todas agem em circuitos encefálicos que motivam o comportamento – nesse caso, o comportamento de busca pela droga. Podemos aprender muito acerca dos mecanismos de motivação pelo estudo da dependência de drogas, e podemos aprender muito sobre dependência de drogas pelo estudo dos mecanismos de motivação no encéfalo.

Ratos, assim como seres humanos, são capazes de autoadministração de drogas e de desenvolver claros sinais de dependência a eles. Estudos utilizando-se microinfusões de certas drogas diretamente no encéfalo têm mapeado os sítios onde essas substâncias agem para causar dependência. No caso da heroína e da nicotina, o sítio-chave para as suas ações é a área tegmentar ventral (ATV), lar dos neurônios dopaminérgicos que projetam axônios através do hipotálamo lateral para o prosencéfalo. Esses neurônios dopaminérgicos apresentam receptores opioides e colinérgicos nicotínicos. No caso da cocaína, um sítio-chave de ação é o núcleo *accumbens*, um dos principais alvos dos axônios dopaminérgicos ascendentes no prosencéfalo (Figura A). Lembre-se, do Capítulo 15, que a cocaína prolonga as ações da dopamina em seus receptores. Assim, essas três substâncias ou estimulam a liberação de dopamina (heroína, nicotina) ou aumentam as ações da dopamina (cocaína) no núcleo *accumbens*.

O papel exato da dopamina no comportamento motivado continua a ser discutido. Muitas evidências sugerem, no en-

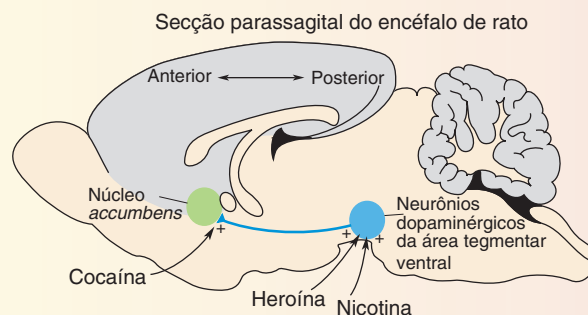


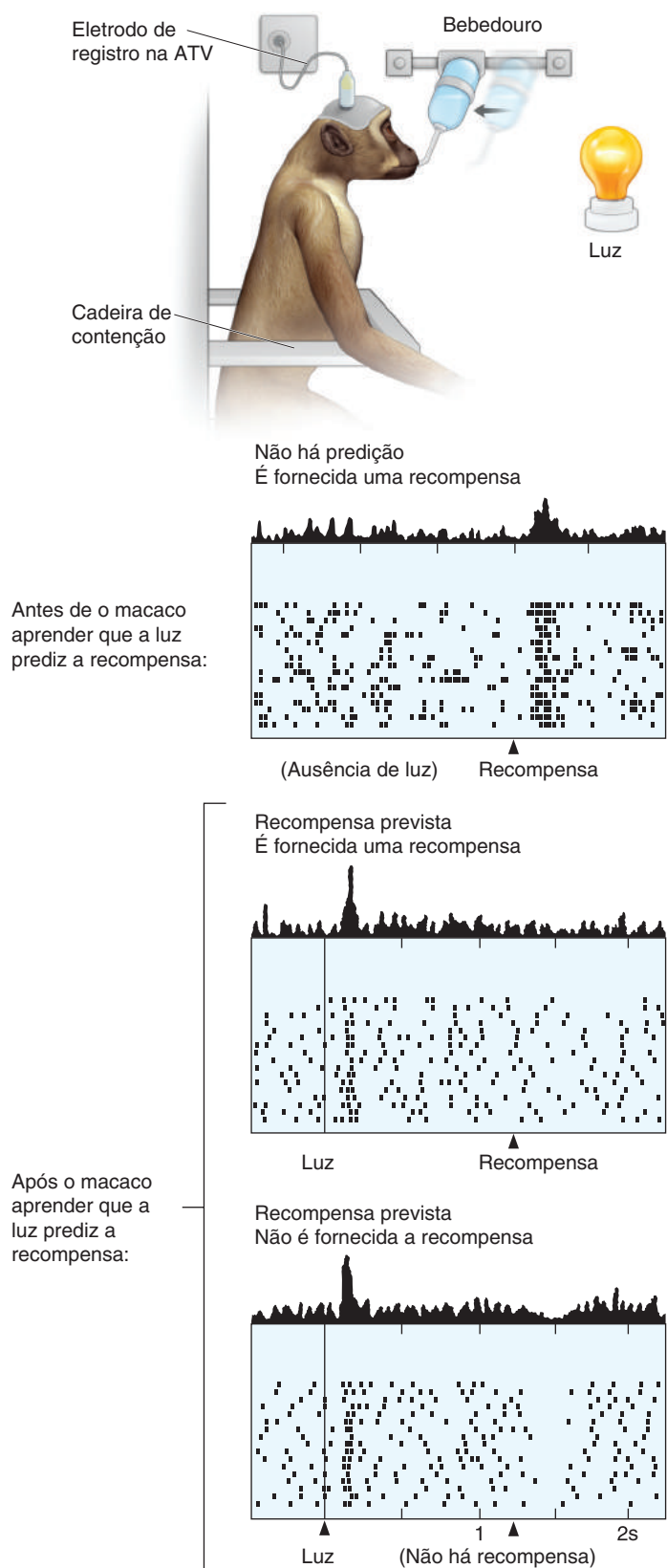
Figura A

Substâncias que causam dependência atuam na via dopaminérgica, que vai da área tegmentar ventral para o núcleo *accumbens*. (Fonte: adaptada de Wise, 1996, p. 248, Fig. 1.)

tanto, que os animais são motivados a apresentar certos comportamentos que estimulam a liberação de dopamina no núcleo *accumbens* e estruturas relacionadas. Comportamentos associados à administração de substâncias que estimulam a liberação de dopamina são, assim, bastante reforçados. A estimulação acentuada e crônica dessa via, entretanto, causa uma resposta homeostática: o sistema de “recompensa” dopaminérgico sofre regulação no sentido de redução da resposta. Essa adaptação leva ao fenômeno de *tolerância a uma droga* – é preciso mais e mais da substância para se obter o efeito desejado (ou necessário). De fato, a descontinuação da administração de uma droga para animais dependentes é acompanhada por uma marcante diminuição na liberação e na função dopaminérgica no núcleo *accumbens*. E, naturalmente, um dos sintomas da retirada da droga é a poderosa ânsia pela substância que foi descontinuada.

enganassem o macaco treinado nesse procedimento, e não fornecessem o suco após a luz ser acesa, eles observavam que os disparos dos neurônios dopaminérgicos diminuíam no momento em que recompensa antecipada deveria ter sido fornecida (Figura 16.17). Esses achados levaram ao conceito de que a atividade dos neurônios dopaminérgicos sinaliza erros na *predição da recompensa*: eventos que são “melhores que o esperado” ativam os neurônios dopaminérgicos, ao passo que eventos que são “piores que o esperado” os inibem, e aqueles que ocorrem “como o esperado” não alteram sua atividade, mesmo que esses eventos ainda produzam recompensa (o suco ainda é gostoso, mesmo quando você está habituado a o receber em certa situação). Comportamentos que levam a desfechos esperados ou melhores que o esperado são repetidos; aqueles com desfechos piores que o esperado não o são.

Assim como o macaco aprendeu que a luz prediz a disponibilidade de suco, você aprendeu que o aroma ou a visão de panquecas e café prediz a chegada de seu desjejum. Esse tipo de aprendizado é parte integral da preparação “cefálica” do corpo para a ingestão de uma refeição. A dopamina está intimamente envolvida no mecanismo que determina esse aprendizado. Conexões sinápticas ativas durante e logo após um aumento na dopamina são alteradas de modo persistente para armazenar essa memória. Enquanto esse tipo de aprendizado é



▲ FIGURA 16.17

Os neurônios dopaminérgicos na ATN disparam quando a recompensa é inesperada.

claramente benéfico em circunstâncias normais, durante a exposição a fármacos que causam dependência ele é “sequestrado”, muitas vezes com consequências devastadoras. Como mencionado anteriormente, os fármacos que causam dependência têm em comum o fato de atuarem sobre o sistema dopaminérgico central no encéfalo. Estudando como as sinapses são modificadas pela exposição desses fármacos, os pesquisadores têm aprendido não apenas acerca da neurobiologia da dependência e seus possíveis tratamentos, mas também acerca de como o encéfalo cria memórias (Quadro 16.6). Estudaremos com mais detalhes os mecanismos da formação das memórias no Capítulo 25.

Serotonina, Alimento e Humor

Humor e alimento estão interligados. Considere quão desanimado você fica quando está em uma dieta de restrição, ou a sensação de bem-estar que acompanha o cheirar e dar uma mordida em um biscoito de chocolate recém-assado. Como mencionado no Capítulo 15, um sistema no encéfalo envolvido no controle do humor utiliza serotonina como neurotransmissor. A serotonina nos dá um dos elos entre alimento e humor.

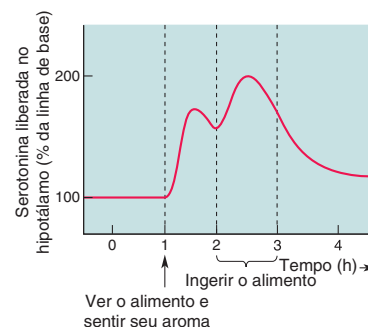
Medidas de serotonina no hipotálamo revelam que seus níveis estão baixos durante o período pós-absortivo, aumentam em antecipação à chegada de alimento e apresentam um pico durante uma refeição, principalmente em resposta a carboidratos (Figura 16.18). A serotonina é produzida a partir do aminoácido triptofano, presente na dieta, e os níveis de triptofano no sangue variam com a quantidade de carboidratos na dieta (ver Quadro 15.2, no Capítulo 15). O aumento de triptofano no sangue, e de serotonina no encéfalo, é uma provável explicação para os efeitos melhoradores de humor de um biscoito de chocolate. Esse efeito dos carboidratos sobre o humor é observado principalmente durante períodos de estresse – possivelmente explicando o comportamento de procurar alimento e o subsequente ganho de peso de um típico estudante universitário de primeiro ano.

É interessante observar que fármacos que aumentam os níveis de serotonina no encéfalo são poderosos supressores do apetite. Um desses fármacos é a dexfenfluramina (nomes comerciais, Fluril, Isomeride), que foi utilizada com sucesso para o tratamento da obesidade em seres humanos. Infelizmente, esse fármaco tem efeitos colaterais tóxicos, por isso foi retirado do mercado, em 1997.

Acredita-se que anormalidades na regulação da serotonina encefálica sejam fatores que contribuem para distúrbios alimentares. A característica que define a **anorexia nervosa** é a manutenção voluntária do peso corporal em um nível anormalmente baixo, ao passo que a **bulimia nervosa** é caracterizada por sucessivos episódios de voracidade alimentar, aos quais frequentemente são compensados por vômitos forçados. Esses distúrbios também são frequentemente acompanhados por *depressão*, um transtorno grave do humor, que foi relacionado a baixos níveis de serotonina no encéfalo (discutiremos transtornos do humor no Capítulo 22). A conexão com a serotonina é mais clara no caso da bulimia. Além do humor depressivo, níveis baixos de serotonina diminuem a saciedade. De fato, fármacos antidepressivos que atuam no sentido de aumentar os níveis de serotonina no encéfalo, como fluoxetina (Prozac), são também um tratamento efetivo para a maior parte dos pacientes com bulimia nervosa.

OUTROS COMPORTAMENTOS MOTIVADOS

Utilizamos o comportamento alimentar e a regulação do balanço energético para criar um quadro bastante detalhado dos mecanismos encefálicos que impulsionam o comportamento. Os sistemas envolvidos na motivação de diversos outros comportamentos básicos para a sobrevivência também têm sido intensamente



▲ FIGURA 16.18

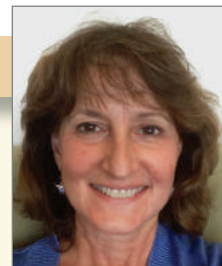
Variações nos níveis hipotalâmicos de serotonina antes e durante uma refeição. Acredita-se que os efeitos melhoradores do humor provocados pela ingestão de alimento estejam relacionados à liberação de serotonina no encéfalo. (Fonte: adaptada de Schwartz et al., 1990.)



QUADRO 16.6 A ROTA DA DESCOBERTA

Aprendendo a Ter Fissura

por Julie Kauer



Após a faculdade, tive a felicidade de trabalhar como técnica no laboratório de Anne Bekoff, na Universidade do Colorado. Anne estudava geradores de padrões motores, os circuitos simples na medula espinhal, que permitem a ocorrência de movimentos musculares coordenados. Anne e eu estudamos o que ocorre ao gerador de padrão de eclosão do ovo em pintos após a ave sair do ovo, uma vez que o animal aparentemente não mais tem necessidade desse gerador de padrão. Quando um pinto está pronto para eclodir do ovo, ele está encurvado, com a sua cabeça sob a asa, apontando em direção à casca. Aproximadamente a cada 20 segundos, ele executa dois fortes movimentos com as pernas que propõem ligeiramente o corpo dentro do ovo. O bico gradualmente faz um buraco circular, e quando ele é suficientemente grande, os fortes movimentos das pernas permitem que o pinto ecloda. Para testar o destino do gerador do padrão de eclosão, meu trabalho era colocar eletrodos de registro nos músculos das pernas e, então, dobrar cuidadosamente um pinto que já eclodira de volta para a posição em que estava, só que dessa vez em um ovo de vidro. De modo notável, o pinto fica inicialmente quieto e, então, começa a fazer movimentos com as pernas que são indistinguíveis dos movimentos normais para a eclosão. Mais surpreendente foi que descobrimos que pintos de até dois meses de idade podem ser induzidos a esses movimentos; o gerador de padrão de eclosão parece permanecer disponível mesmo semanas após a última vez em que foi necessário. Enquanto estava nessa tarefa de colocar pintos com semanas de idade de volta em ovos de vidro, estava simultaneamente tentando eclodir minha própria abordagem científica. Desenvolvi grande respeito pela estratégia que Anne usava de fazer perguntas simples que podiam produzir respostas completas e de desmembrar um problema complexo em partes menores que podiam ser compreendidas claramente. Essa abordagem se tornou um princípio norteador para minha vida científica desde então.

Como o sistema nervoso armazena informação? Essa questão foi o foco de meu trabalho desde a graduação, onde iniciei investigando as bases celulares das alterações persistentes no sistema nervoso da *Aplysia*, uma lula marinha gigante (essas alterações serão discutidas no Capítulo 25). Minha fascinação com alterações de longa duração na excitabilidade neuronal levou-me a trabalhar em meu pós-doutorado com a potenciação de longa duração (LTP) da transmissão sináptica, um fenômeno de descoberta recente na época – e fui fisgada para sempre! As sinapses excitatórias, quando estimuladas por um ou dois segundos apenas, aumentam a sua eficácia persistentemente por muitas horas. A oportunidade de estudar como sinapses individuais são modificadas de forma persistente era exatamente aquilo que eu estava buscando.

Para armazenar informação, o encéfalo precisa mudar em resposta aos estímulos do ambiente, de modo que faz sentido que muitos circuitos tenham a capacidade de efetuar modificações sinápticas. Quando comecei meu próprio laboratório, em 1991, essa ideia se tornou mais e mais interessante para mim, levando diretamente ao nosso atual trabalho na Universidade Brown, acerca de circuitos subjacentes à motivação. Minha melhor amiga da época da faculdade, Marina Wolf, estivera estudando alterações relacionadas à dependência química no encéfalo, e sugeriu que drogas de abuso poderiam alterar a plasticidade sináptica no circuito motivacional, que inclui o área tegmentar ventral (ATV) e o núcleo *accumbens*. Essa intuição lançou nosso laboratório e outros na busca pelas bases sinápticas dos comportamentos relacionados à dependência química.

Os animais farão autoadministração das mesmas substâncias que são drogas de abuso para os seres humanos, e seus comportamentos de busca dessas substâncias se assemelham bastante aos comportamentos de seres humanos que buscam drogas. Roedores pressionarão uma alavanca para obter cocaína, por exemplo, e trabalharão ou até mesmo

estudados. Embora não seja nosso objetivo abordar esses outros sistemas em profundidade, uma rápida visão panorâmica mostrará que os princípios básicos são os mesmos verificados no comportamento alimentar. Veremos que a transdução de estímulos fisiológicos oriundos do sangue ocorre em regiões especializadas do hipotálamo, que respostas humorais e visceromotoras são iniciadas pela ativação do hipotálamo periventricular e medial e que a ação comportamental depende do hipotálamo lateral.

O Ato de Beber

Dois diferentes sinais fisiológicos estimulam o comportamento de beber. Como mencionado no Capítulo 15, um deles é uma diminuição no volume sanguíneo, ou *hipovolemia*. O outro é um aumento na concentração de substâncias dissolvidas no sangue (solutos), ou *hipertonicidade*. Esses dois estímulos desencadeiam a sede por diferentes mecanismos.

sofrerão choques e dor, a fim de pressionar a alavanca e obter essa substância, de modo semelhante aos seres humanos que utilizam drogas de abuso e são capazes de sofrer perdas pessoais espantosas para adquirir a droga. Uma ideia crítica nesse campo é que drogas de abuso “sequestram” a função dos neurônios dopaminérgicos mesencefálicos, parte do sistema de controle da motivação, e, ao fazê-lo, produzem uma avidez irresistível pela droga, análoga talvez à avidez pela água quando se é privado dela por um longo período. Descobrimos um fato intrigante: sinapses GABAérgicas inibitórias nas células dopaminérgicas perdem a sua capacidade normal de apresentar LTP após uma única exposição à droga. Sabe-se há algum tempo que todas as drogas de abuso aumentam a liberação de dopamina pelos neurônios da ATV, e a perda da capacidade de desenvolver LTP nas sinapses inibitórias (e a perda líquida de inibição) nos neurônios dopaminérgicos provavelmente seja mais um fator contribuindo para isso.

A seguir, obtivemos dois achados-chave. Primeiro, muitas drogas de abuso diferentes impedem a LTP nas sinapses GABAérgicas. Segundo, um estressor breve (5 minutos de exposição à água fria) tem exatamente o mesmo efeito. O que isso pode significar, quando os efeitos recompensadores das drogas são tão distintos dos efeitos aversivos do estresse? Trabalhos prévios haviam mostrado que, em ratos que haviam se “recuperado” da autoadministração de cocaína (havam aprendido que pressionar a alavanca não mais resultava no fornecimento da cocaína), uma pequena dose de cocaína ou uma experiência estressante restaurava de forma poderosa o comportamento de busca da droga, um processo chamado de reinstalação. Pacientes humanos também relatam que a exposição a quantidades mínimas das drogas ou ao estresse podem disparar a recaída e a compulsão pela droga. Foi sugerido que, pela ativação do circuito motivacional, tanto drogas quanto o estresse podem promover o comportamento de busca por drogas.

Como pode nossa abordagem reducionista do estudo de detalhes da função sináptica nos trazer informação sobre um transtorno complexo como a dependência de drogas? Realizamos muitos experimentos para destrinchar quais moléculas e vias são necessárias para que o estresse bloqueie a LTP

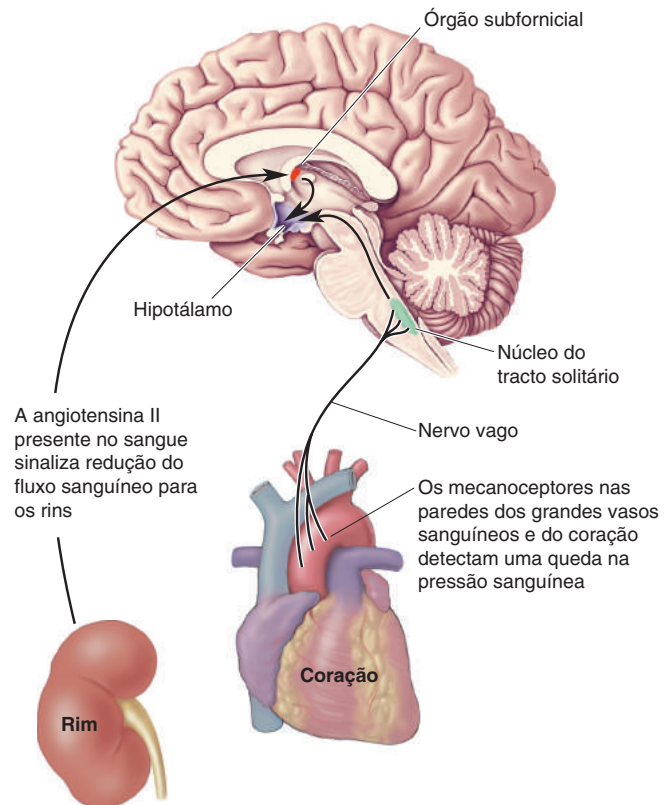
nas sinapses inibitórias na ATV. Descobrimos uma molécula que era claramente necessária: o receptor opioide kappa. Se utilizássemos um inibidor para bloquear o receptor opioide kappa antes da exposição ao estresse, observávamos que a LTP não era afetada pela experiência estressante. Assim, descobrimos uma ferramenta farmacológica que impedia essa alteração encefálica disparada pelo estresse agudo. Será que o bloqueador opioide kappa poderia afetar também o comportamento de recaída? Nossos colegas Chris Pierce e Lisa Briand, da Universidade da Pensilvânia, ensinaram ratos a pressionar uma alavanca para receberem cocaína; após, retiraram a cocaína, de modo que os animais não mais a recebiam quando pressionavam a alavanca. Ao longo de diversos dias, os animais passaram a pressionar a alavanca cada vez menos, como esperado. Uma breve experiência estressante nesse ponto restaurou de forma robusta o comportamento de pressionar a alavanca, mesmo não havendo administração de cocaína. Se um inibidor do receptor kappa era administrado antes da exposição ao estresse, contudo, não havia essa reinstalação! Esses achados estimulantes apoiam a ideia de que receptores kappa opioides são normalmente ativados durante uma experiência estressante e contribuem diretamente para o início do comportamento de busca pela droga em animais, e talvez para a recaída em seres humanos. Inibitórios do receptor kappa podem, assim, ter utilidade clínica no tratamento da recaída no uso de drogas que é induzida pelo estresse. Apesar da complexidade do encéfalo, a abordagem de tentar compreender as suas partes e os processos componentes tem provado ser poderosa, de formas surpreendentes e imprevisíveis.

Tem sido muito divertido trabalhar com esse time de excepcionalmente ótimos cientistas durante muitos anos. Juntos compartilhamos momentos bons e ruins e períodos áridos, assim como períodos de descobertas surpreendentes. Nosso projeto demonstra como a compreensão dos blocos constitutivos de um sistema complexo não apenas nos ajuda a entender como o encéfalo funciona, mas também sugere formas de controlar a plasticidade encefálica. No nosso caso, uma abordagem reducionista trouxe-nos ideias acerca de possíveis estratégias terapêuticas para indivíduos com dependência química.

A sede desencadeada por hipovolemia é chamada de **sede volumétrica**. No Capítulo 15, utilizamos o exemplo de uma diminuição no volume sanguíneo para ilustrar quando e como a vasopressina é liberada da neuro-hipófise por células neurosecretoras magnocelulares. A vasopressina (também chamada de *hormônio antidiurético*, ou ADH) atua diretamente nos rins, aumentando a retenção de água e inibindo a produção de urina. A liberação de vasopressina associada à sede volumétrica é disparada por dois tipos de estímulos (Figura 16.19). Primeiro, em resposta a uma redução no fluxo sanguíneo para os rins, ocorre um aumento nos níveis sanguíneos de angiotensina II (ver Figura 15.5, no Capítulo 15). A angiotensina II circulante atua nos neurônios do órgão subfornicial no telencéfalo, que, por sua vez, estimulam diretamente as células neurosecretoras magnocelulares do hipotálamo a liberarem vasopressina. Segundo, os mecanorreceptores nas paredes dos grandes vasos sanguíneos e do coração sinalizam a diminuição da pressão arterial, que

► FIGURA 16.19

Vias que disparam a sede volumétrica. A hipovolemia é detectada de duas formas. Primeiro, a angiotensina II, liberada na corrente sanguínea em resposta à diminuição do fluxo sanguíneo para os rins, ativa neurônios no órgão subfornicial. Segundo, os axônios mecanossensoriais no nervo vago, detectando uma queda na pressão arterial, ativam neurônios do núcleo do tracto solitário. O órgão subfornicial e o núcleo do tracto solitário repassam essa informação para o hipotálamo, que coordena respostas à redução da volemia.



acompanha a perda de volume sanguíneo. Esses sinais chegarão ao hipotálamo via nervo vago e núcleo do tracto solitário.

Além dessa resposta humoral, a redução no volume sanguíneo (1) estimula o sistema nervoso simpático, o qual ajuda a corrigir a queda na pressão arterial pela constrição de arteríolas e (2) motiva fortemente o animal a procurar e consumir água. Não é de se surpreender que o hipotálamo lateral tenha sido implicado na estimulação da resposta comportamental, embora os detalhes desse processo ainda sejam pouco compreendidos.

O outro estímulo para a sede, a hipertonicidade do sangue, é percebido por neurônios em outra região especializada do telencéfalo desprovida de barreira hematencefálica, o **órgão vascular da lâmina terminal (OVLT)**. Quando o sangue se torna hipertônico, a água deixa as células pelo processo de osmose. Essa perda de água é transduzida pelos neurônios do OVLT na forma de uma mudança na frequência de disparo dos potenciais de ação. Os neurônios do OVLT (1) estimulam diretamente as células neurosecretoras magnocelulares que secretam a vasopressina e (2) estimulam a **sede osmométrica**, a motivação para beber água quando se está desidratado (Figura 16.20). Lesões no OVLT previnem completamente as respostas comportamentais e humorais à desidratação (mas não as respostas à perda no volume sanguíneo).

A motivação para beber e a secreção de vasopressina pelo hipotálamo (e a retenção de água pelos rins) normalmente andam juntas. A perda seletiva de neurônios secretores de vasopressina do hipotálamo, entretanto, produz uma condição curiosa, chamada de *diabetes insípido*, em que o corpo trabalha contra o encéfalo. Como consequência da ausência de vasopressina, os rins removem água demais do sangue para a urina. A desidratação resultante provoca uma forte motivação para beber água, mas a água absorvida pelos intestinos passa rapidamente, através dos rins, para a urina. Assim, o diabetes insípido é

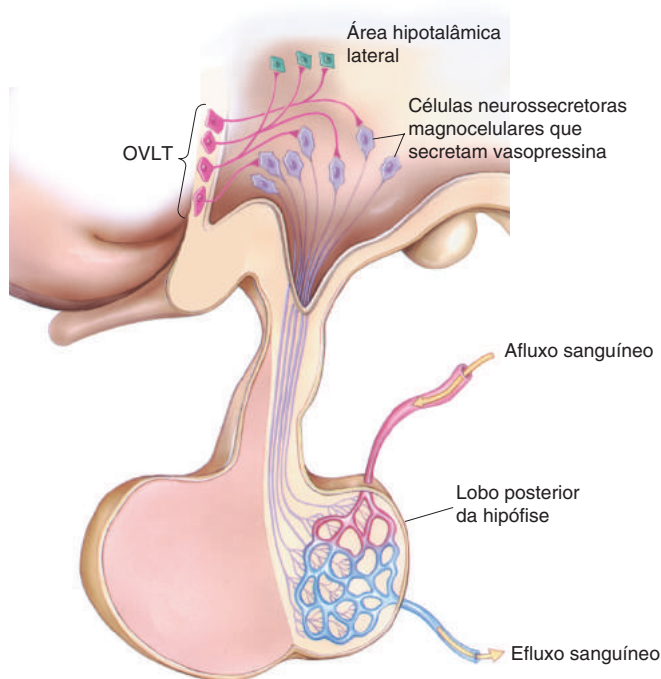


FIGURA 16.20

Sede osmométrica: a resposta hipotalâmica à desidratação. O sangue torna-se hipertônico quando perde água. A hipertonicidade do sangue é sentida por neurônios do órgão vascular da lâmina terminal (OVLT). O OVLT ativa células neurosecretoras magnocelulares e células do hipotálamo lateral. As células neurosecretoras liberam vasopressina para o sangue, e os neurônios do hipotálamo lateral desencadeiam a sede osmométrica.

caracterizado por uma enorme sede, juntamente com a frequente excreção de grandes quantidades de uma urina clara e aguada. Essa condição pode ser tratada pela reposição de vasopressina.

A Regulação da Temperatura

Você está com calor; você procura um lugar mais frio. Você está com frio; você procura por calor. Nós estamos completamente motivados a interagir com nosso ambiente de forma a manter nossos corpos dentro de limites estreitos de temperatura. A necessidade dessa regulação é clara: as células de nosso corpo estão finamente ajustadas para uma temperatura constante, 37°C , e desvios dessa temperatura interferem com as funções celulares.

Os neurônios que mudam a sua taxa de disparo em resposta a pequenas variações na temperatura são encontrados em todo o encéfalo e na medula espinhal. No entanto, os neurônios mais importantes para a homeostasia da temperatura estão agrupados no hipotálamo anterior. Essas células transduzem pequenas mudanças na temperatura do sangue em mudanças nas suas taxas de disparo. Subsequentemente, respostas humorais e visceromotoras são iniciadas por neurônios da *área preóptica medial* do hipotálamo; respostas somatomotoras (comportamentais) são iniciadas por neurônios da área hipotalâmica lateral. Lesões nessas diferentes regiões podem abolir seletivamente diferentes componentes da resposta integrada.

Uma queda na temperatura é detectada por neurônios sensíveis ao frio no hipotálamo anterior. Em resposta, TSH é liberado pela adeno-hipófise. O TSH estimula a liberação do hormônio tiroxina da glândula tireoide, o qual promove um aumento generalizado no metabolismo celular. A resposta visceromotora é a constrição de vasos sanguíneos na pele e a piloereção (pele de galinha). Uma resposta somatomotora involuntária é o tremer (para gerar calor nos músculos), e a outra resposta somática é, obviamente, procurar por calor.

Um aumento na temperatura é detectado por neurônios sensíveis ao calor do hipotálamo anterior. Em resposta, o metabolismo é diminuído pela redução da liberação de TSH, o sangue é desviado para a periferia do organismo,

TABELA 16.1 Respostas Hipotalâmicas a Estímulos que Motivam o Comportamento

Estímulo no sangue	Sítio de transdução	Resposta humoral	Resposta visceromotora	Resposta somatomotora
Sinais relacionados à ingestão de alimento				
↓ Leptina	Núcleo arqueado	↓ ACTH ↓ TSH	↑ Atividade parassimpática	Consumo de alimento
↓ Insulina	Núcleo arqueado	↓ ACTH ↓ TSH	↑ Atividade parassimpática	Consumo de alimento
Sinais relacionados à ingestão hídrica				
↑ Angiotensina II	Órgão subfornicial	↑ Vasopressina	↑ Atividade simpática	Consumo hídrico
↑ Tonicidade do sangue	OVL	↑ Vasopressina		Consumo hídrico
Sinais térmicos				
↑ Temperatura	Área pré-óptica medial	↓ TSH	↑ Atividade parassimpática	Sudorese; busca por lugar fresco
↓ Temperatura	Área pré-óptica medial	↑ TSH	↑ Atividade simpática	Tremores; busca por calor

visando dissipar calor, e é iniciado o comportamento de procurar por um lugar mais fresco. Em alguns mamíferos, o arquejar é uma resposta motora involuntária – em seres humanos, é a sudorese – que ajuda a resfriar o corpo.

O forte paralelo entre o controle hipotalâmico do balanço energético, do balanço hídrico e da temperatura deve estar claro agora. Em cada caso, neurônios especializados detectam variações no parâmetro regulado. O hipotálamo coordena respostas a esses desafios, o que sempre inclui ajustes na fisiologia e a estimulação de diferentes tipos de comportamento. A Tabela 16.1 resume algumas das respostas hipotalâmicas que discutimos neste capítulo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos capítulos sobre o sistema motor, na Parte II, enfocamos questões de “como” ocorre o comportamento. Como os músculos se contraem? Como é iniciado o movimento? Como são coordenadas as ações de nossos diferentes músculos? A discussão da motivação, entretanto, faz uma pergunta diferente: por quê? Por que comemos quando nossos depósitos de energia diminuem? Por que bebemos quando estamos desidratados? Por que procuramos calor quando a temperatura de nosso sangue cai?

Os neurocientistas têm encontrado respostas concretas a ambos, os “comos” e os “porquês” do comportamento, na periferia do organismo. Nós nos *movemos* devido à liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. *Bebemos* quando temos sede, e temos sede quando os níveis de angiotensina II aumentam em resposta a uma diminuição no fluxo sanguíneo nos rins. Respostas ainda nos faltam, entretanto, acerca da convergência dos “comos” e dos “porquês” no encéfalo. Neste capítulo, escolhemos focar o comportamento alimentar, em parte porque essa trilha leva mais longe dentro do encéfalo. A descoberta de neurônios contendo peptídeos orexigênicos no hipotálamo lateral que respondem a mudanças nos níveis de leptina foi um enorme avanço. Podemos agora começar a formular a questão a respeito de como esses neurônios agem em outras regiões do encéfalo para iniciar o comportamento alimentar. Avanços nas pesquisas terão uma influência significativa na maneira como interpretamos nosso próprio comportamento e o comportamento daqueles ao nosso redor.

Após ler sobre os sinais presentes no sangue que motivam os atos de comer e beber, você pode começar a sentir que, de fato, somos governados por nossos hormônios. No entanto, embora esses sinais no sangue tenham um forte efeito sobre a probabilidade de determinados comportamentos acontecerem, nós não somos



QUADRO 16.7 DE ESPECIAL INTERESSE

Neuroeconomia

O campo da economia nasceu, em 1776, com a publicação do livro *A Riqueza das Nações*, de Adam Smith. Entre outros objetivos, os economistas empenham-se em compreender como são feitas as escolhas para alocação de recursos. No século dezenove, a economia foi chamada de “a ciência sombria”, inicialmente em função das terríveis previsões de economistas de que a humanidade estava condenada à pobreza sem fim, pois o suprimento de alimento não poderia se equiparar ao crescimento da população. Essa expressão, contudo, também poderia ser aplicada à dificuldade de compreender e prever como os seres humanos fazem suas escolhas, sejam ou não econômicas (Figura A).

E se pudéssemos entrar na cabeça das pessoas e descobrir o que acontece no encéfalo durante uma tomada de decisão? Avanços nas neurociências, sobretudo na capacidade de medir e influenciar a atividade encefálica em animais (incluindo seres humanos) acordados, durante tarefas comportamentais, tornam esse um objetivo alcançável. Na última década, economistas têm cada vez mais considerado estudos do encéfalo para testar a validade de suas

suposições teóricas, e neurofisiologistas e psicólogos têm adotado teorias econômicas para interpretar seus dados acerca das bases neurais das escolhas. A mútua atração entre essas disciplinas gerou um novo campo, a *neuroeconomia*. O objetivo central da neuroeconomia é combinar as ferramentas e ideias da economia, das neurociências e da psicologia para determinar como os indivíduos tomam decisões econômicas. A história da ciência mostra que grandes avanços frequentemente ocorrem quando disciplinas tradicionais se unem para resolver um problema comum. Talvez não haja um desafio científico mais urgente que a compreensão do comportamento humano. Mais do que qualquer outro fator, nosso comportamento individual e coletivo determinará o destino de nossa espécie e de nosso planeta. Embora o sucesso nesse empreendimento não esteja de forma alguma assegurado, é certo que a compreensão do comportamento necessitará a compreensão das neurociências.

Leitura adicional

Glimcher PW, Fehr E, 2014. *Neuroeconomics: Decision Making and the Brain*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press.



Figura A
Navegar ou não navegar?

seus escravos. Claramente, um dos grandes triunfos da evolução humana é a capacidade de exercer controle cognitivo, cortical, sobre nossos instintos mais primitivos. Isso não quer dizer, porém, que nós, seres humanos, tomemos decisões com base apenas no pensamento racional (Quadro 16.7). Além das poderosas forças da autopreservação e da hereditariedade, os nossos comportamentos são moldados por muitos fatores, que incluem nossos medos, ambições, incentivos e nossa história. Nos próximos capítulos, estudaremos outras influências sobre o comportamento, incluindo como experiências passadas deixam sua marca no encéfalo.



PALAVRAS-CHAVE

Hipotálamo, Homeostasia e Comportamento Motivado

comportamento motivado (p. 553)

A Regulação a Longo Prazo do Comportamento Alimentar

anabolismo (p. 553)

catabolismo (p. 553)

obesidade (p. 554)

inanição (p. 554)

hipótese lipostática (p. 555)

leptina (p. 555)

anorexia (p. 556)

síndrome hipotalâmica lateral (p. 557)

síndrome hipotalâmica ventromedial (p. 557)

núcleo arqueado (p. 557)

núcleo paraventricular (p. 558)

peptídeo anorético (p. 558)

peptídeo orexigênico (p. 560)

área hipotalâmica lateral (p. 560)

A Regulação a Curto Prazo do Comportamento Alimentar

sinal de saciedade (p. 562)

grelina (p. 564)

nervo vago (p. 564)

núcleo do tracto solitário (p. 564)

colecistocinina (CCK) (p. 564)

insulina (p. 564)

Por Que Comemos?

autoestimulação elétrica (p. 566)

anorexia nervosa (p. 571)

bulimia nervosa (p. 571)

Outros Comportamentos Motivados

sede volumétrica (p. 573)

órgão vascular da lâmina terminal (OVL) (p. 574)

sede osmométrica (p. 574)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Uma abordagem cirúrgica para reduzir a gordura corporal excessiva é a lipoaspiração, isto é, a remoção de tecido adiposo. Com o tempo, entretanto, a adiposidade corporal normalmente retorna aos mesmos valores que antes da cirurgia. Por que a lipoaspiração não funciona de modo permanente? Compare com os efeitos da cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade.
2. Lesões bilaterais no hipotálamo lateral levam à diminuição do comportamento alimentar. Cite três tipos de neurônios, de acordo com seus neurotransmissores característicos, que contribuem para essa síndrome.
3. Quais agonistas e antagonistas de neurotransmissores você indicaria para tratar a obesidade? Considere fármacos que podem atuar em neurônios no SNC e fármacos que podem atuar no SNP.
4. Cite uma maneira pela qual os axônios do nervo vago podem estimular o comportamento alimentar e uma maneira pela qual podem o inibir.
5. O que significa, em termos neurais, ser dependente de chocolate? Como o chocolate pode melhorar o humor?
6. Compare a função dessas três regiões do hipotálamo, estabelecendo semelhanças e diferenças: o núcleo arqueado, o órgão subfornicial e o órgão vascular da lâmina terminal.



LEITURAS ADICIONAIS

Berridge KC. 2009. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior* 97: 537-550.

Flier JS. 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116:337-350.

Friedman JM. 2004. Modern science versus the stigma of obesity. *Nature Medicine* 10: 563-569.

Gao Q, Hovath TL. 2007. Neurobiology of feeding and

energy expenditure. *Annual Review of Neuroscience* 30: 367-398.

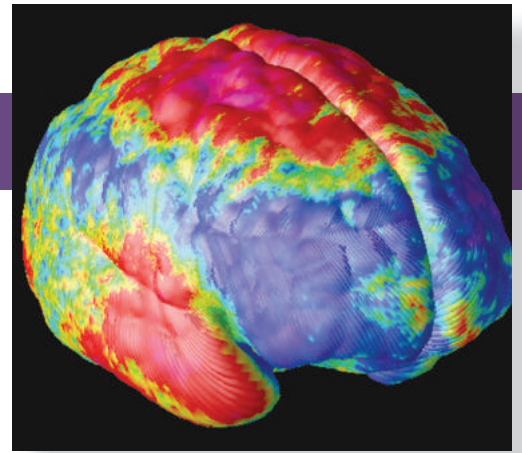
Kauer JA, Malenka RC. 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 8:844-858.

Schultz W. 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36:241-263.

Wise RA. 2004. Dopamine, learning, and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5:483-494.

CAPÍTULO 17

O Sexo e o Sistema Nervoso



INTRODUÇÃO

SEXO E GÊNERO

A Genética do Sexo

Anormalidades nos Cromossomos Sexuais

Desenvolvimento e Diferenciação Sexuais

O CONTROLE HORMONAL DO SEXO

Os Principais Hormônios Androgênicos e Estrogênicos

O Controle dos Hormônios Sexuais pela Hipófise e pelo Hipotálamo

AS BASES NEURAIS DOS COMPORTAMENTOS SEXUAIS

Os Órgãos Reprodutores e seu Controle

As Estratégias dos Mamíferos para Acasalamento

A Neuroquímica do Comportamento Reprodutivo

QUADRO 17.1 A ROTA DA DESCOBERTA: Vínculos com Arganazes, por Thomas Insel

Amor, Formação de Vínculos e o Encéfalo Humano

POR QUE E COMO DIFEREM OS ENCÉFALOS DE MACHOS E DE FÊMEAS

Dimorfismos Sexuais do Sistema Nervoso Central

Dimorfismos Sexuais Cognitivos

Hormônios Sexuais, Sistema Nervoso e Comportamento

A Masculinização do Encéfalo Fetal

QUADRO 17.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Pássaros Canoros e Seus Encéfalos

Desarmonia entre Sexo Genético e Ação Hormonal

Efeitos Genéticos Diretos sobre o Comportamento e sobre a Diferenciação Sexual do Encéfalo

QUADRO 17.3 DE ESPECIAL INTERESSE: David Reimer e as Bases da Identidade de Gênero

Os Efeitos Ativadores dos Hormônios Sexuais

Mudanças Encefálicas Associadas ao Comportamento Materno e Paterno

Efeitos do Estrogênio sobre a Função Neuronal, a Memória e a Doença

Orientação Sexual

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Sem sexo, não há reprodução humana. E, sem prole, nenhuma espécie pode sobreviver. Esses são simples fatos da vida, e, ao longo de milhões de anos, o sistema nervoso humano evoluiu na tentativa de maximizar a probabilidade de sobrevivência da espécie. O impulso para a reprodução pode ser comparado à forte motivação para comer ou beber, que discutimos no Capítulo 16. Para fins de sobrevivência, funções mantedoras da vida, como a reprodução e o comportamento alimentar, não são deixadas completamente à mercê dos caprichos do pensamento consciente. Essas funções são reguladas por estruturas subcorticais, ao passo que o controle consciente e reflexivo é gerado pelo córtex cerebral.

Neste capítulo, examinaremos aquilo que sabemos acerca de sexo e sistema nervoso. Nosso objetivo não é uma discussão do básico do comportamento sexual humano; presumimos que você já obteve esse conhecimento a partir de ensinamentos de seus pais, professores, amigos ou da internet. Em vez disso, examinaremos a maquinaria neural que torna possível a reprodução. Em sua maior parte, o controle neural dos órgãos sexuais utiliza as mesmas vias somatossensoriais e motoras que examinamos nos capítulos precedentes. Os comportamentos sexual e reprodutivo são, evidentemente, diferentes em homens e em mulheres, mas quão diferentes são os encéfalos em cada um dos gêneros? Examinaremos essa questão e veremos se as diferenças no sistema nervoso concernem apenas a comportamentos reprodutivos ou são mais gerais, refletindo-se mais amplamente sobre o comportamento e a cognição.

Em última análise, a origem das principais diferenças entre machos e fêmeas são os genes herdados dos pais. Sob a orientação de certos genes, o corpo humano produz um pequeno número de hormônios sexuais que têm efeitos poderosos sobre a diferenciação sexual do corpo, assim como sobre a fisiologia e o comportamento sexual do organismo adulto. Os órgãos reprodutores (ovários e testículos), que secretam os hormônios sexuais, estão fora do sistema nervoso, mas são ativados pelo encéfalo. Lembre-se, do Capítulo 15, que o hipotálamo controla a liberação de diversos hormônios da adeno-hipófise. No caso da função reprodutiva, os hormônios liberados pela adeno-hipófise regulam as secreções dos ovários e dos testículos. Os hormônios sexuais apresentam efeitos óbvios no corpo humano, porém também influenciam o encéfalo. Parece haver efeitos observáveis dos hormônios sexuais em estruturas do encéfalo, e também em neurônios individuais, no nível dos neuritos. Os hormônios sexuais podem até mesmo influenciar a resistência a certas doenças neurológicas.

Outro ponto a ser considerado é o significado de ser macho ou fêmea. Será o gênero determinado pela genética, pela anatomia ou pelo comportamento? A resposta não é simples. Há casos de identidade de gênero que não correspondem a fatores biológicos e comportamentais. E o que dizer da orientação sexual? Uma atração por membros do sexo oposto ou do mesmo sexo é determinada por experiências na infância ou pela estrutura do encéfalo? Essas são questões desafiadoras, que dizem respeito a como percebemos a nós mesmos e aos outros. Examinaremos até que ponto podemos responder a essas questões estudando a anatomia e a fisiologia do sistema nervoso.



▲ FIGURA 17.1

Diferenças biológicas e comportamentais relacionadas ao gênero. Faiões são apenas um exemplo entre os inúmeros animais que apresentam diferenças sexuais altamente divergentes. O macho apresenta coloração chamativa, é grande, com uma cauda longa e um andar gingado; não desempenha papel importante na criação da prole. A fêmea é pequena e de cor castanha e apresenta marcante comportamento materno. (Fonte: ChrisO em Wikipedia inglesa.)

SEXO E GÊNERO

As palavras *sexo* e *gênero* referem-se a distinções entre machos e fêmeas e são frequentemente utilizadas como sinônimos. Há discordância, contudo, acerca dos significados desses dois termos e da distinção entre elas. Por uma questão de clareza, nosso ponto de partida serão as definições aceitas pela Organização Mundial de Saúde. Assim, sexo refere-se ao estado biológico de machos ou fêmeas, e é determinado por cromossomos, por hormônios e pela anatomia do organismo

(Figura 17.1). O gênero refere-se ao conjunto de comportamentos e atributos que uma cultura associa com homens e mulheres (i.e., masculinos e femininos). Naturalmente, nem sempre é fácil, ou possível, determinar se determinadas expectativas ou comportamentos de homens e mulheres é consequência da biologia (natureza), da sociedade (criação) ou de ambos. Ainda, como discutiremos, há situações em que as avaliações de sexo e gênero entram em conflito.

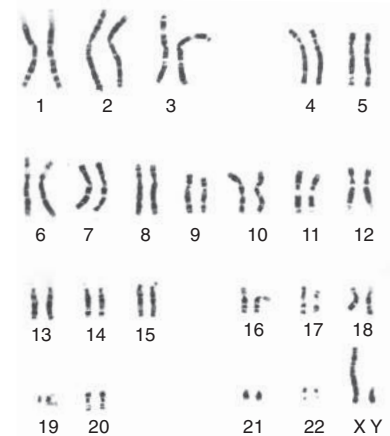
As implicações comportamentais e culturais do sexo de uma pessoa iniciam no nascimento. Perguntamos aos pais de um recém-nascido: “É menino ou menina?” A resposta a essa questão frequentemente leva a inúmeras conjecturas acerca das experiências de vida que a criança terá. Nós normalmente não perguntamos acerca do sexo de um adulto porque, em geral, isso é óbvio pela aparência. Contudo, a identificação de alguém como macho ou fêmea ainda envolve muitas conjecturas, pois nossas ideias acerca de sexo e gênero estão associadas a numerosos traços biológicos e comportamentais. Comportamentos gênero-específicos resultam de interações complexas entre introspecção, criação, experiências de vida, expectativas da sociedade, genética e hormônios. Esses comportamentos estão relacionados à **identidade de gênero** – nossa percepção acerca de nosso próprio gênero. Nesta seção, discutiremos algumas das origens genéticas e do desenvolvimento do sexo.

A Genética do Sexo

Dentro do núcleo de cada célula humana, o DNA estabelece o projeto genético da pessoa, toda a informação necessária para construir um indivíduo. O DNA está organizado em 46 cromossomos: 23 oriundos do pai e 23 da mãe. Cada um de nós apresenta duas versões dos cromossomos de 1 a 22, numerados por convenção em ordem decrescente de tamanho (Figura 17.2). A única exceção para esse sistema pareado são os cromossomos sexuais X e Y. Desse modo, diz-se, geralmente, que há 44 autossomos (22 pares de cromossomos homólogos) e dois cromossomos sexuais. As fêmeas apresentam 2 cromossomos X, um de cada genitor. Os machos têm um cromossomo X, oriundo da mãe, e um cromossomo Y, oriundo do pai. Desse modo, denota-se o **genótipo** feminino como XX e o genótipo masculino como XY. Esses genótipos especificam o **sexo genético** de uma pessoa. Uma vez que a mãe contribui com um cromossomo X para cada criança, independentemente do sexo, o sexo genético é determinado pelo cromossomo X ou Y recebido do pai. Em alguns animais não humanos, como nos pássaros, é a contribuição da mãe que determina o sexo genético da prole.

As moléculas de DNA que constituem os cromossomos são algumas das maiores moléculas conhecidas e contêm os genes, as unidades básicas da informação hereditária. A porção de DNA que compreende um gene contém as informações exclusivas necessárias para a síntese de uma determinada proteína. Há cerca de 25 mil genes no genoma humano, embora esse número possa variar devido à técnica utilizada para fazer a estimativa (ver Quadro 2.2).

Como você pode ver na Figura 17.2, o cromossomo X é significativamente maior do que o cromossomo Y. Em relação a essa diferença de tamanho, cientistas estimam que o cromossomo X contenha cerca de 800 genes, ao passo que o cromossomo Y provavelmente contenha aproximadamente 50. Você poderia fazer uma piada, dizendo que os homens são geneticamente menores, e em certo sentido estaria certo: o genótipo XY envolve sérias consequências médicas. Se uma mulher tem um gene defeituoso em um cromossomo X, ela talvez não apresente consequências negativas se seu gene no outro cromossomo X for normal. Entretanto, qualquer defeito no único cromossomo X de um homem pode levar a um prejuízo no desenvolvimento. Esse defeito é chamado de *doença ligada ao X*, e há muitas delas. Por exemplo, a cegueira para as cores vermelha e verde é relativamente comum em homens (ver Quadro 9.5). Outras doenças ligadas ao X de ocorrência mais frequente em homens são a hemofilia e a distrofia muscular de Duchenne.



▲ FIGURA 17.2

Cromossomos humanos. Esses são os 23 pares de cromossomos de um homem. Observe que o cromossomo Y é muito menor que o cromossomo X. (Fonte: Yunis e Chandler, 1977.)

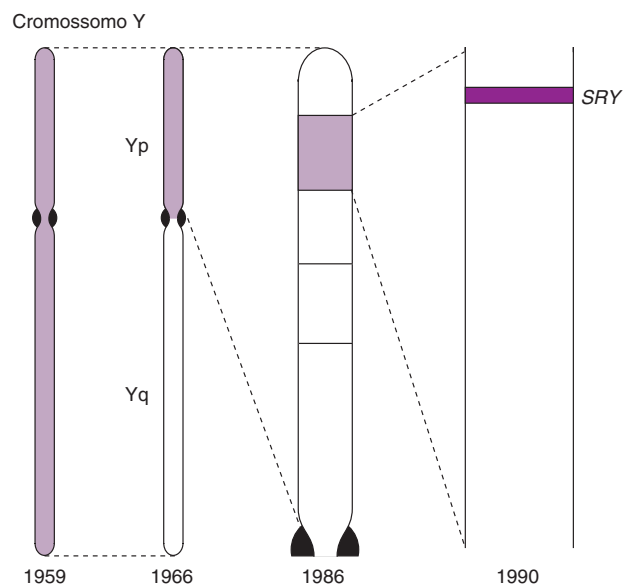
Comparado ao cromossomo X, o cromossomo Y possui menos genes e funções menos diversas. No que se refere à determinação sexual, o mais importante é que o cromossomo Y contém um gene chamado de **região determinante do sexo no cromossomo Y (SRY)**, que codifica uma proteína chamada de *fator determinante testicular (TDF)*. Um ser humano com um cromossomo Y e com o gene *SRY* desenvolve-se como um macho; sem ele, o indivíduo desenvolve-se como uma fêmea. Em 1990, Peter Goodfellow, Robin Lovell-Badge e colaboradores, do Conselho de Pesquisa Médica de Londres, descobriram que o gene *SRY* está localizado no braço curto do cromossomo Y (Figura 17.3). Se essa porção do cromossomo Y é incorporada artificialmente ao DNA de um camundongo XX no período embrionário, o animal se desenvolverá como um macho, e não como uma fêmea. Isso não significa, contudo, que o gene *SRY* seja o único gene envolvido na determinação sexual: sabe-se que ele regula genes em outros cromossomos. Além disso, outros aspectos da fisiologia específica de machos, como a produção de esperma, dependem de outros genes no cromossomo Y. Como veremos a seguir, no entanto, a expressão do gene *SRY* causa o desenvolvimento dos testículos, e os hormônios dos testículos são grandes responsáveis por tornar o desenvolvimento de um feto masculino distinto do desenvolvimento de um feto feminino.

Anormalidades nos Cromossomos Sexuais. Em alguns casos raros, uma pessoa pode apresentar cromossomos sexuais em número menor ou maior que o normal, com consequências para a saúde que vão de mínimas a tão graves que se tornam mortais. A *síndrome de Turner* é resultado da ausência parcial ou total de um cromossomo X em uma fêmea (genótipo XO), afetando cerca de um a cada 2.500 nascimentos de meninas. Acredita-se que a maior parte dos fetos XO resultem em abortos. As meninas que sobrevivem apresentam uma variedade de características, incluindo estrutura baixa, retronagismo (mandíbula não proeminente), pescoço alado e dificuldades visuoespaciais e de memória. Os seus ovários são anormais e terapia de reposição com estrogênio é geralmente necessária para o desenvolvimento das mamas e a menstruação. Não há indivíduos com genótipo YO, possivelmente porque a perda do cromossomo X em um macho deve ser fatal.

Em alguns casos, pessoas nascem com cromossomos sexuais adicionais. Quando isso ocorre, o sexo do indivíduo é sempre determinado pela presença ou pela ausência do cromossomo Y. Em cerca de um a cada mil nascimentos de meninos, observa-se indivíduos com um cromossomo X a mais. Esse defeito

► FIGURA 17.3

Localização do gene SRY no cromossomo Y. Em 1959, pesquisadores descobriram que o TDF dependia do cromossomo Y e, em 1966, a sua localização foi determinada estar restrita ao braço curto (p). Pesquisas na década de 1980 estabeleceram que o TDF é codificado pelo gene *SRY*, um pequeno segmento próximo à extremidade do braço curto do cromossomo Y. (Fonte: adaptada de McLaren, 1990, p. 216.)

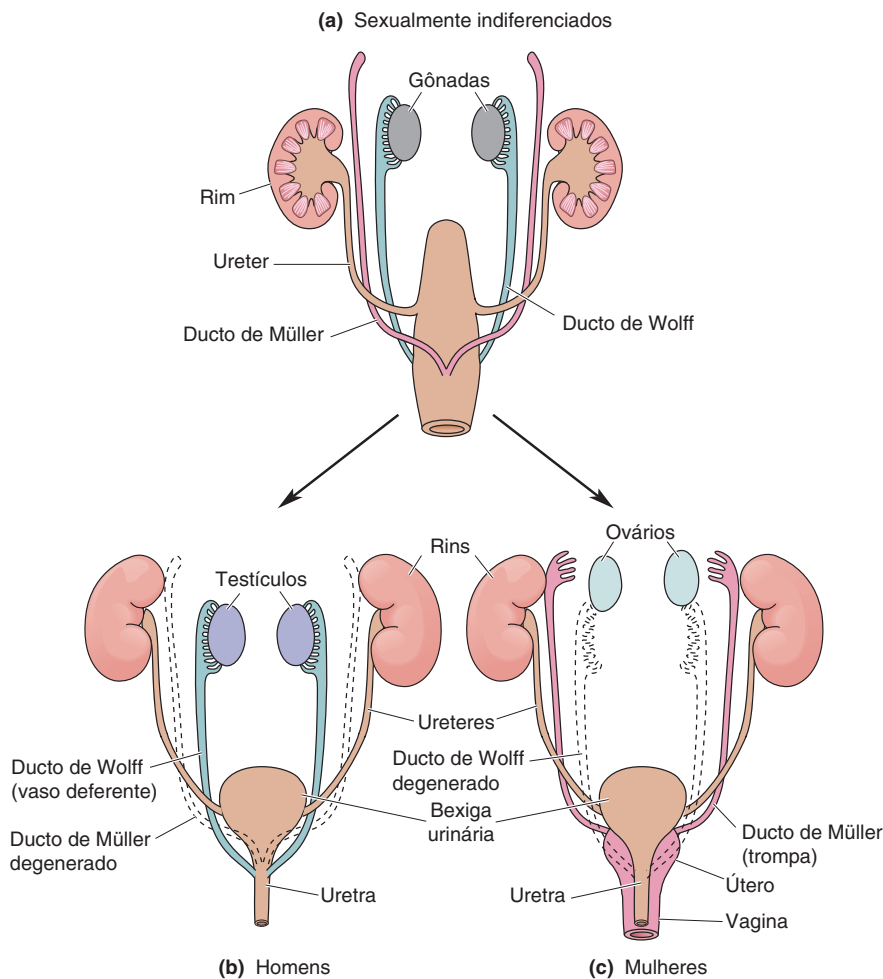


é conhecido como *síndrome de Klinefelter*. Esses indivíduos XXY são machos, devido à presença do gene *SRY* no cromossomo Y. Em alguns casos, não há indicações óbvias do genótipo XXY, mas possíveis sintomas incluem um corpo menos muscular, menor quantidade de pelos no corpo e aumento do tecido das mamas em função da menor produção de testosterona. Genótipos XYY e XXYY também ocorrem, e esses indivíduos são machos, ao passo que um indivíduo XXX é uma fêmea.

Desenvolvimento e Diferenciação Sexuais

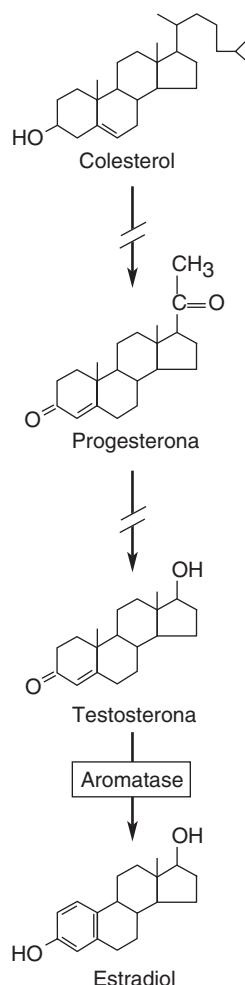
As diferenças entre machos e fêmeas são numerosas, desde o tamanho corporal médio e o desenvolvimento muscular até a função endócrina. Sabemos que, em última análise, são os genes da criança que determinam seu sexo. Durante o desenvolvimento, porém, quando e como o feto se diferencia para um sexo ou outro? Como o genótipo da criança leva ao desenvolvimento de gônadas masculinas ou femininas?

A resposta para essa pergunta envolve as características singulares das gônadas durante o desenvolvimento. Ao contrário de órgãos como o pulmão ou o fígado, as células primordiais que se desenvolvem gradualmente nas gônadas não estão comprometidas com uma via única de desenvolvimento. Durante as primeiras 6 semanas de gestação, as gônadas estão em um estágio indiferenciado, podendo se desenvolver tanto para ovários quanto para testículos. Essas gônadas não comprometidas em se tornarem ovários ou testículos possuem duas estruturas-chave, o *ducto de Müller* e o *ducto de Wolff* (Figura 17.4).



◀ FIGURA 17.4

Desenvolvimento dos órgãos reprodutores. (a) O sistema urogenital indiferenciado apresenta tanto o ducto de Müller quanto o ducto de Wolff. (b) Se o gene *SRY* está presente, o ducto de Wolff desenvolve-se, produzindo os órgãos reprodutores masculinos. (c) Se não houver gene *SRY*, o ducto de Müller desenvolve-se nos órgãos reprodutores femininos. (Fonte: adaptada de Gilbert, 1994, p. 759.)



▲ FIGURA 17.5

O colesterol e a síntese dos principais hormônios esteroides sexuais.

As setas interrompidas indicam onde uma ou mais reações intermediárias ocorrem. A enzima aromatase converte a testosterona em estradiol.

Se o feto tem um cromossomo Y com um gene *SRY*, testosterona é produzida e o ducto de Wolff se desenvolve no sistema reprodutor interno masculino. Ao mesmo tempo, o ducto de Müller tem seu desenvolvimento interrompido por um hormônio denominado *fator inibitório Mülleriano* (ou *hormônio anti-mülleriano*). Ao contrário, se não houver um cromossomo Y, e nenhum súbito aumento de testosterona ocorrer, o ducto de Müller se desenvolverá como o sistema reprodutor feminino interno, e o ducto de Wolff degenerará.

A genitália externa de ambos os sexos surge a partir das mesmas estruturas urogenitais indiferenciadas. Essa é a razão pela qual é possível uma pessoa nascer com genitália ambígua, intermediária entre o típico masculino e o típico feminino, uma condição conhecida como hermafroditismo.

O CONTROLE HORMONAL DO SEXO

Hormônios são substâncias químicas liberadas na corrente sanguínea que regulam processos fisiológicos. As glândulas endócrinas nas quais estamos interessados no momento são os ovários e os testículos, uma vez que eles liberam os hormônios sexuais, e a hipófise, visto ela regula essa liberação. Os hormônios sexuais são cruciais para o desenvolvimento e a função do sistema reprodutor e para o comportamento sexual. Os hormônios sexuais são esteroides (como foi mencionado no Capítulo 15), e alguns deles são bem conhecidos, como a testosterona e o estradiol. Os esteroides são moléculas sintetizadas a partir do colesterol, que possui quatro anéis de carbono. Pequenas alterações na estrutura básica do colesterol resultam em profundas consequências nos efeitos dos hormônios. Por exemplo, a testosterona é o mais importante hormônio para o desenvolvimento masculino, porém ela difere de um importante estrogênio, o estradiol, somente em uns poucos locais na molécula.

Os Principais Hormônios Androgênicos e Estrogênicos

Os esteroides sexuais são hormônios geralmente referidos como “masculinos” ou “femininos”, porém homens também têm hormônios “femininos”, e mulheres também têm hormônios “masculinos”. A designação reflete o fato de que homens apresentam maiores concentrações de **androgênios**, ou hormônios masculinos, e mulheres têm mais **estrogênios**, ou hormônios femininos. Por exemplo, a *testosterona* é um androgênio, e o *estradiol*, um estrogênio. Na série de reações químicas que transformam o colesterol em hormônios sexuais, um dos principais hormônios femininos, o estradiol, é, de fato, sintetizado a partir do hormônio masculino testosterona (Figura 17.5). Essa reação é catalisada por uma enzima denominada *aromatase*.

Os esteroides atuam diferentemente de outros hormônios devido à sua estrutura. Alguns hormônios têm natureza peptídica e, portanto, não conseguem atravessar a bicamada lipídica que forma a membrana da célula. Esses hormônios atuam em receptores que apresentam sítios de ligação extracelulares. Os esteroides, ao contrário, são lipídeos e podem facilmente atravessar as membranas celulares e se ligar a receptores no citoplasma, tendo acesso direto ao núcleo e à possibilidade de modulação da expressão gênica. Diferenças nas concentrações de vários receptores resultam em efeitos diferentes desses hormônios nas diferentes áreas do encéfalo (Figura 17.6).

Os testículos são os principais responsáveis pela liberação de androgênios, embora pequenas quantidades sejam secretadas pelas glândulas suprarrenais e por outros locais. A testosterona é, de longe, o androgênio mais abundante, sendo responsável pela maioria dos efeitos hormonais masculinizantes. No período pré-natal, os níveis elevados de testosterona são essenciais para o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino. Bem mais tarde, aumentos na testosterona durante a puberdade regularão o desenvolvimento das

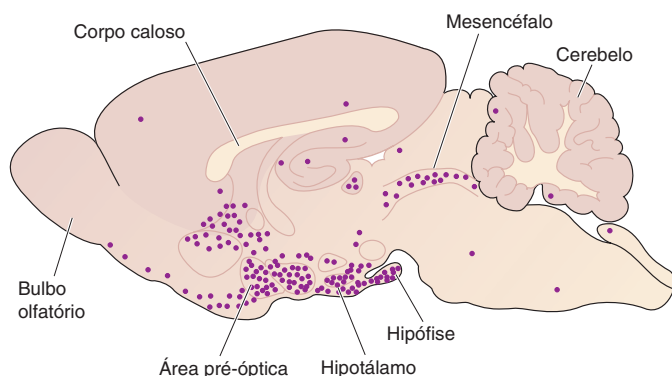


FIGURA 17.6

Distribuição dos receptores para estradiol em uma secção sagital do encéfalo de rato. Altas concentrações desses receptores são encontradas na hipófise e no hipotálamo, incluindo a área pré-óptica do hipotálamo anterior. Essas áreas encefálicas estão todas envolvidas nos comportamentos sexual e reprodutivo.

características sexuais secundárias, que incluem desde o aumento no desenvolvimento muscular e nos pelos faciais em machos humanos à juba, no caso de um leão. Curiosamente, a testosterona também é responsável pela calvície em homens, no caso daqueles que têm predisposição genética. A concentração de testosterona nas fêmeas é de cerca de 10% daquela encontrada em machos. Os níveis de testosterona variam nos machos durante o decorso do dia em função de numerosos fatores, incluindo estresse, esforço físico e agressividade. Não está claro se o aumento na testosterona é uma causa ou um efeito, mas ela está correlacionada com desafios sociais, sentimento de raiva e conflito.

Os principais hormônios femininos são o estradiol e a *progesterona*, que são secretados pelos ovários. Como já mencionamos, o estradiol é um estrogênio; a progesterona, por sua vez, é membro de outra classe de hormônios esteroides, chamados de *progestinas*. Os níveis de estrogênio são bastante baixos durante a infância, mas aumentam significativamente na puberdade e controlam a maturação do sistema reprodutor feminino e o desenvolvimento das mamas. Como nos machos, a concentração sanguínea dos hormônios sexuais é bastante variável também nas fêmeas. Contudo, enquanto nos homens as flutuações ocorrem rapidamente durante o dia, nas mulheres os níveis hormonais seguem um ciclo regular de aproximadamente 28 dias.

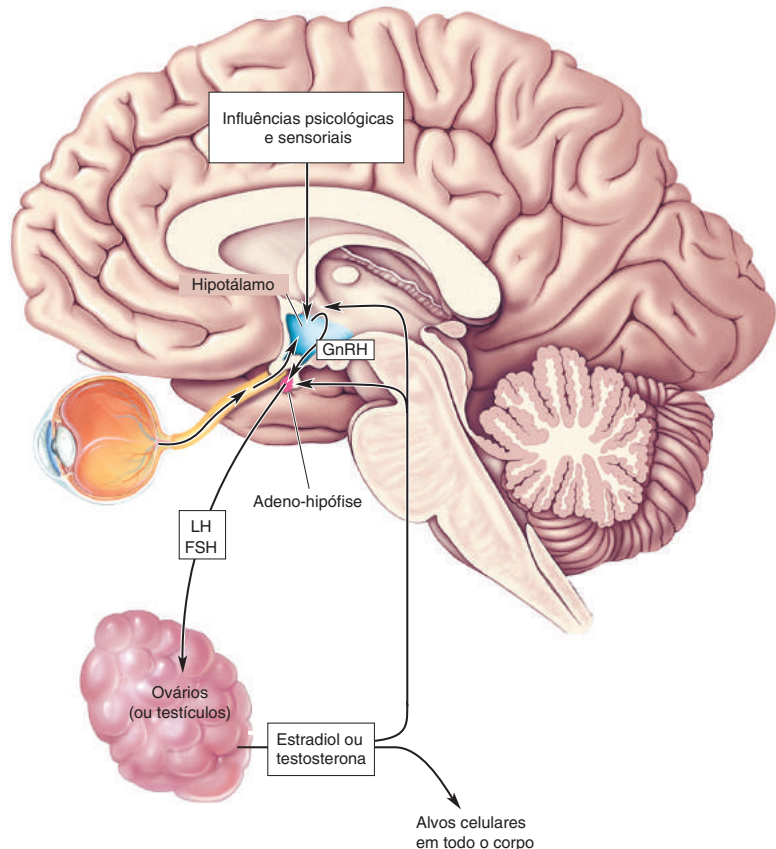
O Controle dos Hormônios Sexuais pela Hipófise e pelo Hipotálamo

A glândula adeno-hipófise secreta dois hormônios que são especialmente importantes para o desenvolvimento sexual normal e para a função sexual tanto em homens quanto em mulheres: o **hormônio luteinizante (LH)** e o **hormônio foliculestimulante (FSH)**. Esses hormônios são também chamados de **gonadotrofinas**. LH e FSH são secretados por células especializadas, espalhadas pela adeno-hipófise, constituindo cerca de 10% da população celular dessa glândula. Lembre-se, do Capítulo 15, que a secreção de hormônios da adeno-hipófise está sob o controle dos hormônios hipofiseotróficos liberados pelo hipotálamo. O **hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**, produzido pelo hipotálamo, faz aquilo que seu nome sugere, causando a liberação de LH e FSH pela hipófise. O GnRH também é chamado de LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante, uma vez que causa um aumento muito maior de LH do que de FSH. A atividade neuronal no hipotálamo é influenciada por numerosos fatores psicológicos e ambientais, que afetam indiretamente a secreção de gonadotrofinas da adeno-hipófise.

A cadeia de eventos, desde os sinais de entrada que chegam ao hipotálamo até a secreção de hormônios gonadais, está ilustrada na Figura 17.7. Sinais oriundos da retina chegam ao hipotálamo, causando alterações na liberação de GnRH, com base nas variações diárias da luminosidade. Em algumas espécies que não os seres humanos, observam-se intensas variações sazonais no comportamento reprodutivo e na secreção de gonadotrofinas. A luz inibe a

► FIGURA 17.7

Interações bidirecionais entre o sistema nervoso e as gônadas. O hipotálamo é influenciado por fatores psicológicos e pela informação sensorial, como a resposta à luz que atinge a retina. O GnRH do hipotálamo regula a liberação de gonadotrofinas (LH e FSH) pela adeno-hipófise. Os testículos secretam testosterona, e os ovários secretam estradiol, em resposta às gonadotrofinas. Os hormônios sexuais têm diversos efeitos no organismo e também retroagem sobre a hipófise e o hipotálamo.



produção do hormônio *melatonina* na glândula pineal, aumentando a secreção de gonadotrofinas, em função da ação inibitória da melatonina sobre a liberação de gonadotrofinas. Por meio desse circuito, a atividade reprodutiva pode ser influenciada pelo período de luz do dia ao longo do ano, e a prole nasce sazonalmente, na estação em que as chances de sobrevivência são melhores. Nos seres humanos, também há uma relação inversa entre liberação de gonadotrofinas e níveis de melatonina, mas não se sabe se a melatonina modula efetivamente o comportamento reprodutivo.

Nos machos, o LH estimula os testículos a produzir testosterona. O FSH está envolvido na maturação das células espermáticas no testículo. A maturação dessas células também requer testosterona, significando que ambos, LH e FSH, desempenham papéis fundamentais na fertilidade masculina. Uma vez que há uma aferência cortical para o hipotálamo, é possível que fatores psicológicos diminuam a fertilidade masculina ao inibirem a secreção de gonadotrofinas e a produção de esperma.

Nas fêmeas, o LH e o FSH causam a secreção de estrogênios pelos ovários. Na ausência de gonadotrofinas, os ovários são inativos, como acontece ao longo da infância. Variações cíclicas no LH e no FSH em mulheres adultas são responsáveis pelas mudanças periódicas nos ovários, e o momento e a duração da secreção do LH e do FSH determinam a natureza do ciclo reprodutivo, ou **ciclo menstrual**. Na fase folicular do ciclo, esses hormônios (em especial o FSH) aumentam o crescimento de um pequeno número de folículos, as cavidades nos ovários que contêm e mantêm os óvulos. Na fase luteal, após a expulsão do óvulo, as pequenas células que o circundam sofrem alterações químicas em um processo chamado de *luteinização*, que depende da liberação de LH pela hipófise. A duração das fases folicular e luteal do ciclo reprodutivo variam significativamente em diferentes mamíferos. No ciclo menstrual de primatas, as fases são aproximadamente de mesma extensão.

No **ciclo estral** de mamíferos não primatas, como ratos e camundongos, a fase luteal é muito mais curta. Em outros animais com ciclo estral, como cães, gatos e outros animais domésticos, essas fases têm duração semelhante. Muitos desses animais com ciclo estral apresentam somente um ciclo por ano, geralmente na primavera. Presumivelmente, esse ritmo é assim programado para que a prole chegue quando o clima e a disponibilidade de alimento são propícios. No outro extremo estão animais como os ratos, classificados como *poliestrais*, pois têm períodos curtos de estro, ou “cio”, podendo acasalar ao longo de todo o ano.

AS BASES NEURAIS DOS COMPORTAMENTOS SEXUAIS

O comportamento sexual é um tópico vasto, complexo e provocante, que vai desde os atos mais mecânicos e biológicos da cópula até a grande diversidade de práticas culturais nas sociedades humanas. Aqui, focaremos apenas certos aspectos desse tema. Começaremos com os neurônios neurovegetativos e espinhais que controlam os genitais, discutiremos as várias estratégias de acasalamento e concluiremos com alguns estudos acerca dos mecanismos encefálicos importantes para a monogamia e o cuidado dos filhotes.

Os Órgãos Reprodutores e seu Controle

A despeito das óbvias diferenças estruturais nos órgãos reprodutores de machos e fêmeas, a sua regulação neural (tanto quanto se sabe) é surpreendentemente similar. A excitação sexual em homens e mulheres adultos pode resultar de estímulos eróticos psicológicos e sensoriais (incluindo estímulos visuais, olfatórios e somatossensoriais), assim como da estimulação tátil dos órgãos sexuais externos. Um ciclo completo de resposta sexual consiste nas fases de *excitação*, seguida pelas fases de *platô*, de *orgasmo* e de *resolução*. Embora a duração de cada fase possa variar amplamente, as mudanças fisiológicas associadas a cada uma delas são relativamente consistentes. O controle neural da resposta sexual vem, em parte, do córtex cerebral – onde ocorrem pensamentos eróticos –, mas a medula espinhal coordena essa atividade encefálica com informação sensorial originária dos genitais e gera os sinais de saída críticos, que medeiam as respostas sexuais das estruturas genitais.

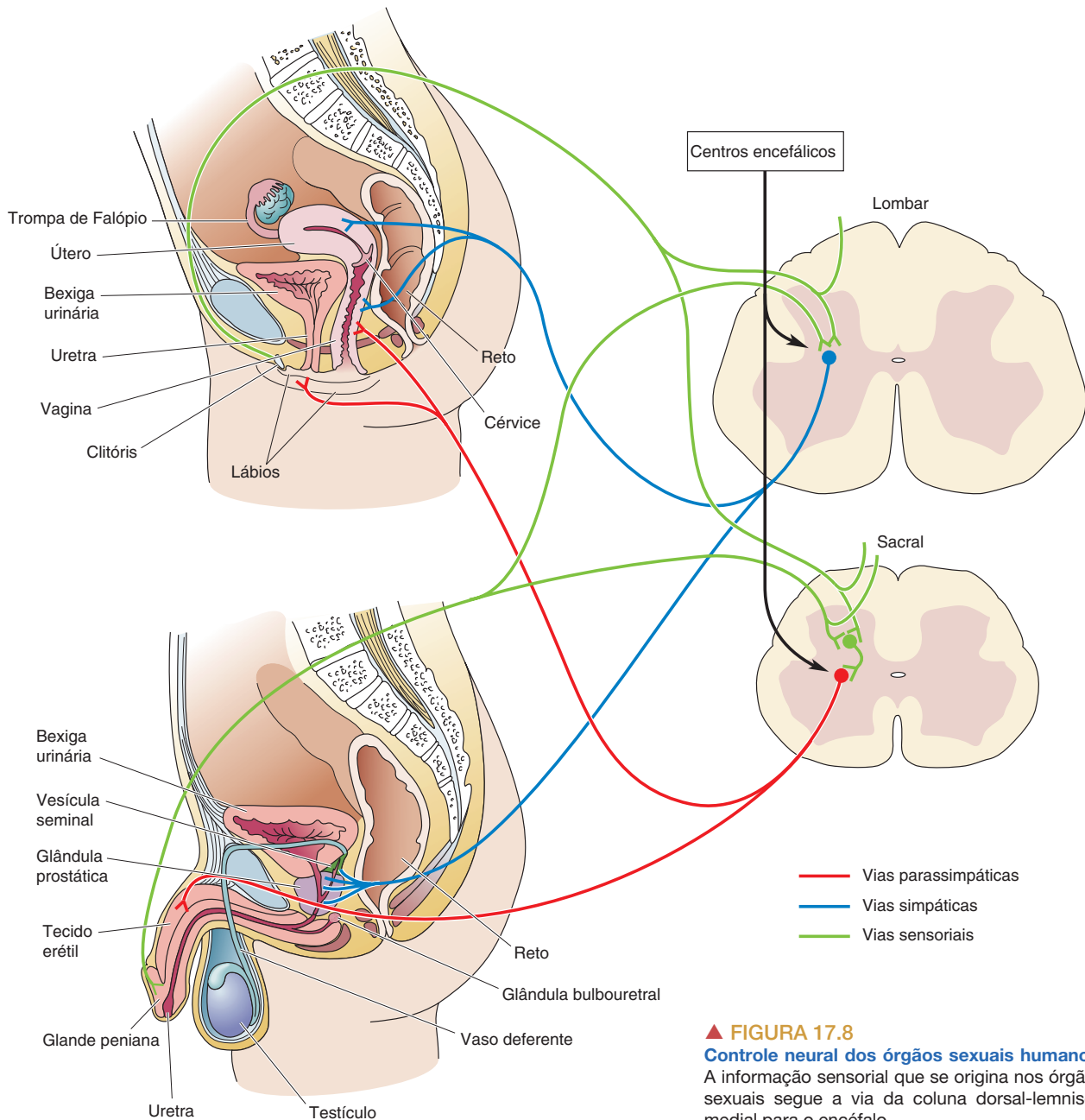
Os principais órgãos sexuais externos e internos são mostrados na Figura 17.8. O estudo da fisiologia da resposta sexual humana tem sido excessivamente centrado na sexualidade masculina, mas tentaremos resumir o que se sabe acerca de ambos os sexos. A excitação sexual faz certas partes da genitália externa tanto de mulheres quanto de homens ficarem intumescidas pelo afluxo de sangue e, assim, aumentarem de tamanho. Em mulheres, essas estruturas incluem os *lábios* e o *clitórís*; nos homens, basicamente o *pênis*. A genitália externa é densamente inervada por mecanorreceptores, principalmente no clitórís e na glândula peniana. A estimulação desses terminais sensoriais pode, por si só, ser suficiente para causar ingurgitamento e ereção. A melhor evidência de que o ingurgitamento pode ser gerado por um simples reflexo medular é o fato de que a maioria dos homens que sofreu uma secção completa da medula espinhal no nível torácico ou lombar pode, apesar disso, ter uma ereção quando o pênis é mecanicamente estimulado. As vias mecanossensoriais que se originam nos genitais são componentes do sistema somatossensorial (ver Capítulo 12), e sua anatomia segue o padrão: axônios dos mecanorreceptores no pênis e no clitórís chegam nas raízes dorsais da medula espinhal sacral. Eles lançam, então, ramos aos cornos dorsais da medula espinhal e, daí, para as colunas dorsais, através das quais se projetam em direção ao encéfalo.

O ingurgitamento e a ereção são controlados basicamente por axônios do sistema nervoso *parassimpático* (ver Figura 15.9). Na medula espinhal sacral, os

neurônios parassimpáticos podem ser excitados tanto por atividade mecanossensorial vinda dos genitais (a qual pode diretamente gerar uma ereção reflexa) quanto por axônios de vias descendentes do encéfalo (que são responsáveis por respostas mediadas por estímulos cerebrais) (ver Figura 17.8). O ingurgitamento do clitóris ou do pênis dependem de mudanças significativas no fluxo sanguíneo. Acredita-se que as terminações nervosas parassimpáticas sejam capazes de liberar uma potente combinação de acetilcolina (ACh), polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e óxido nítrico (NO) diretamente nos tecidos eréteis. Esses neurotransmissores causam o relaxamento das células musculares lisas nas artérias e no tecido esponjoso do clitóris e do pênis. As artérias, geralmente flácidas, ficam, então, cheias de sangue e, assim, distendem os órgãos. (Sildenafil, mais conhecida pelo nome comercial Viagra, é um tratamento para a disfunção erétil que atua aumentando os efeitos do NO). À medida que o pênis se torna maior e mais largo, o tecido esponjoso interno aumenta de tamanho contra duas camadas externas espessas e elásticas de tecido conectivo, que dão ao pênis ereto a sua rigidez. Para manter os órgãos deslizando facilmente durante a cópula até a fase de platô, a atividade parassimpática também estimula a secreção de fluidos lubrificantes a partir da mucosa vaginal e da glândula bulbouretral masculina.

Para completar o ciclo da resposta sexual, é necessária a atividade do sistema nervoso *simpático*. À medida que os axônios sensoriais, sobretudo os do pênis e do clitóris, tornam-se muito ativos, eles, juntamente com a atividade descendente do encéfalo, excitam os neurônios simpáticos das porções torácica e lombar da medula espinhal (Figura 17.8). Em homens, os axônios eferentes simpáticos disparam, então, o processo de *emissão*: contrações musculares movem o esperma dos sítios de armazenamento próximos aos testículos através de dois tubos, chamados de *vasos deferentes*, combinam o esperma com fluidos produzidos por várias glândulas e propõem a mistura resultante (chamada de *sêmen*) para a *uretra*. Durante a *ejaculação*, uma série de contrações musculares coordenadas expõem o sêmen da uretra, o que geralmente é acompanhado pelas intensas sensações do orgasmo. Em mulheres, a estimulação adequada para desencadear um orgasmo provavelmente também ativa o sistema simpático. A atividade simpática faz a parede vaginal externa se tornar mais espessa e, durante o orgasmo, disparar uma série de fortes contrações musculares.

Estudos acerca das bases neurais do orgasmo são desafiadores e relativamente novos. Pode-se apenas imaginar os desafios “técnicos” que alguém se defrontaria para ajustar duas pessoas dentro de uma máquina de imageamento por ressonância magnética (IRM), porém um problema mais científico é a investigação dos próprios sentimentos (veremos mais acerca desse tema nos Capítulos 18 e 21). Por exemplo, pesquisas têm mostrado que os sentimentos do orgasmo são acompanhados por uma ampla atividade neural em estruturas corticais e subcorticais, mas não sabemos quais áreas são, de fato, responsáveis pelos sentimentos e, de modo mais geral, como os padrões de atividade neural evocam sentimentos é um completo mistério – por que um padrão de atividade é prazeroso e outro é doloroso? Estudos em pessoas que experimentam crises epiléticas nos trazem algumas ideias acerca de áreas encefálicas que são particularmente importantes para o orgasmo. Em alguns casos raros, a aura que precede as crises pode ser sexualmente excitante, e os sítios dessas crises se encontram mais comumente no lobo temporal. Durante os procedimentos para o tratamento cirúrgico da epilepsia, tem sido relatado que a estimulação elétrica do lobo temporal medial ou do prosencéfalo basal pode causar excitação sexual em alguns pacientes. Também tem sido relatado que a estimulação elétrica do lobo temporal medial pode produzir sentimentos de orgasmo, pelo menos em alguns pacientes. Estudos em outros pacientes e em encéfalos de indivíduos não epiléticos são necessários para confirmar a associação entre orgasmo e ativação do lobo temporal.



▲ FIGURA 17.8

Controle neural dos órgãos sexuais humanos.

A informação sensorial que se origina nos órgãos sexuais segue a via da coluna dorsal-lemnisco medial para o encéfalo.

Após um orgasmo, algum tempo deve passar antes que outro orgasmo possa ser desencadeado nos homens. A experiência orgástica em mulheres tende a ser mais variável em frequência e em intensidade. A fase de relaxamento, que termina o ciclo de respostas sexuais, inclui a drenagem de sangue da genitália externa pelas veias e a diminuição da ereção e de outros sinais e sensações de excitação sexual.

As Estratégias dos Mamíferos para Acasalamento

Os mamíferos utilizam uma fascinante gama de comportamentos para o acasalamento. Cada um deles é uma estratégia, com um único objetivo evolutivo: maximizar a sobrevivência da prole e dos genes dos progenitores. Variações entre as espécies nos sistemas preferidos de acasalamento parecem depender

dos investimentos que machos e fêmeas fazem para criar seus filhotes, embora haja exceções. Entre os mamíferos é bastante comum a **poliginia** (do grego para “muitas mulheres”), em que o macho acasala com muitas fêmeas, mas a fêmea acasala com apenas um macho durante uma ou várias estações de acasalamento. Essa estratégia de acasalamento (praticada por girafas, orangotangos e muitos outros mamíferos) geralmente tem uma qualidade de “encontros de uma noite apenas”, e o macho nunca retorna para verificar o desfecho de suas muitas ligações ou para ver como está a sua parceira. Às vezes, a poliginia toma a forma de um harém, em que um macho forma uma associação duradoura e exclusiva com um grupo de fêmeas, como o que é praticado por gorilas, elefantes marinhos e por um número bem pequeno de culturas tradicionais humanas.

A **poliandria** (“muitos homens”), na qual uma fêmea acasala com muitos machos, mas os machos se relacionam somente com aquela fêmea, é um sistema raro entre os mamíferos e os vertebrados em geral. Uma exceção são os falaropodídeos, aves que se reproduzem na tundra gelada. Algumas espécies praticam poliandria simultânea, em que a fêmea acasala com múltiplos machos e deixa ovos em seus ninhos, e esses machos criam os filhotes dentro do território da fêmea. Outras espécies praticam a poliandria sequencial, na qual a fêmea nada mais tem a ver com um macho ou com a prole uma vez que tenha colocado os ovos. Alguns saguis dos gêneros *Saguinus* e *Callithrix* também parecem usar a poliandria como estratégia de acasalamento. Embora exemplos históricos de poliandria em seres humanos tenham uma ampla distribuição geográfica, esses casos são raros, e a poliandria aparece apenas em uma fração minúscula das sociedades atuais. Tanto a poliginia quanto a poliandria são exemplos de *poligamia** – ter mais de um parceiro para acasalamento.

Na **monogamia** (“um cônjuge”), um macho e uma fêmea formam uma relação com uma ligação muito forte, que inclui acasalamento exclusivo (ou quase) um com o outro. Apenas cerca de 3% das espécies de mamíferos são monogâmicas, embora a monogamia seja praticada por aproximadamente 12% das espécies de primatas (e 90% das espécies de aves). A relação exclusiva pode durar a vida inteira ou até que um novo parceiro seja escolhido (monogamia serial).

Quase todos os tipos de estratégia de acasalamento ocorrem entre seres humanos em várias culturas e eras. De modo geral, os seres humanos apresentam uma forte tendência a serem monogâmicos (pelo menos temporariamente), embora algumas culturas tolerem a poliginia. É interessante que, mesmo onde a poliginia é socialmente aceita, a maioria dos casamentos são monogâmicos. A poliandria por razões reprodutivas é rara, e muitas culturas penalizam as mulheres que a praticam. Apesar de haver muita especulação acerca das razões evolutivas para os padrões de acasalamento humanos, a determinação das precisas influências da genética e da cultura no comportamento de acasalamento é praticamente impossível.

A Neuroquímica do Comportamento Reprodutivo

Independentemente da escolha da estratégia reprodutiva do animal – estar ligado fielmente a um parceiro e devotado ao cuidado de seus filhotes, ou agir de modo promíscuo e abandonar a sua prole –, complexos comportamentos sociais são necessários. Seria notável se a tendência para monogamia ou poligamia fosse controlada por poucas e simples substâncias químicas no sistema nervoso. Ainda assim, trabalhos recentes com roedores semelhantes a camundongos, chamados de *arganazes*, sugerem que certos hormônios hipofisários bem conhecidos fazem precisamente isso (pelo menos nos arganazes).

*N. de T. Ambos os tipos de poligamia são também praticados por diferentes culturas humanas, mas geralmente apenas por integrantes das classes sociais mais abastadas; são práticas que estão regredindo com a crescente difusão do modo de vida ocidental e da vida urbana. Mais rara e menos conhecida que a poligamia, a poliandria também é praticada por diversos povos, em particular asiáticos (Nepal e Índia) e indonésios (Havaí).

Os arganazes constituem um maravilhoso modelo experimental natural, uma vez que espécies muito próximas desses animais usam comportamentos reprodutivos muito diferentes. O arganaz-do-campo (*Microtus ochrogaster*) vive nas pradarias da América do Norte, praticando sólidos “valores familiares” (Figura 17.9). Ele é muito sociável e tem uma relação monogâmica muito estável. Após um intenso período de união inicial, o macho e a fêmea formam um casal estável e vivem juntos em um único ninho. O macho defenderá furiosamente a sua parceira, e ambos os progenitores cooperam no cuidado a longo prazo de seus filhotes. Em contrapartida, o arganaz montanhês (*Microtus montanus*) é pouco social e promíscuo. Cada indivíduo vive em um ninho isolado, os machos não tomam parte nos cuidados com os filhotes, e as fêmeas cuidam de seus filhotes por pouco tempo, deixando-os arranjar-se por si próprios no mundo.

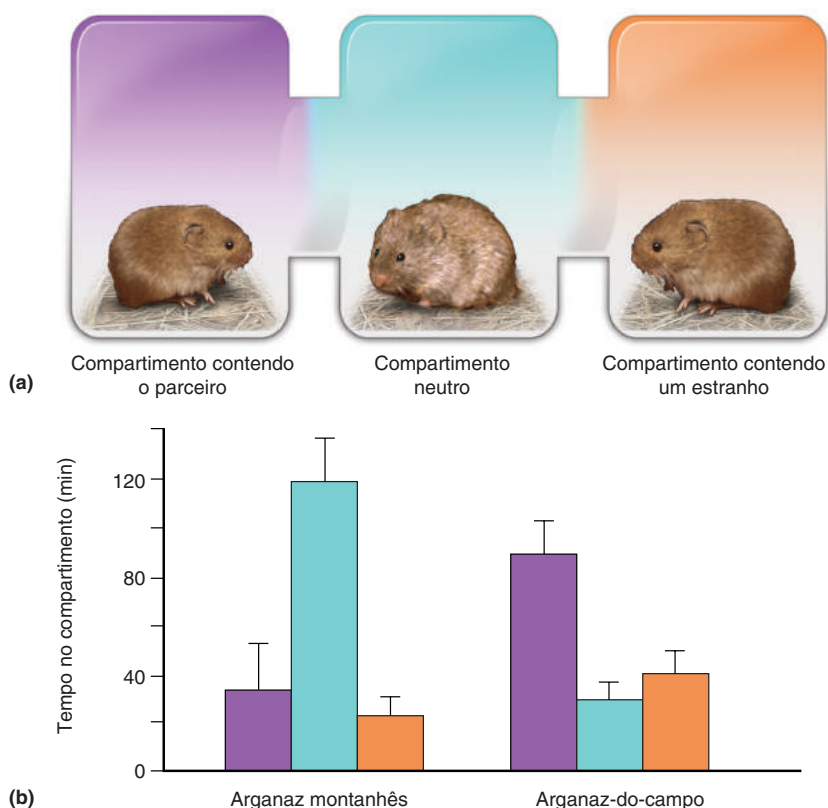
A formação de vínculos entre pares de arganazes tem sido estudada em laboratório, testando a preferência de um animal em passar tempo com um parceiro ou com outro animal não familiar (Figura 17.10). Após o acasalamento, uma fêmea de arganaz-do-campo passa mais tempo com seu parceiro do que sozinha ou com um estranho. As fêmeas do arganaz montanhês, por outro lado, passam a maior parte do tempo em uma área neutra, sozinhas, e não com o parceiro com que acasalaram recentemente ou com um estranho.

Uma vez que essas duas espécies de ratos silvestres são física e geneticamente bastante semelhantes, relativamente poucos fatores biológicos poderiam contribuir para seus comportamentos reprodutivos díspares. Thomas Insel e colaboradores, da Universidade Emory e do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos, têm investigado as sutis diferenças encefálicas que parecem ser subjacentes às marcantes diferenças nas estratégias de acasalamento nessas duas espécies de arganazes (Quadro 17.1). Com base em informações de estudos prévios acerca de comportamento materno e territorial, buscou-se estudar o papel da *ocitocina* e da *vasopressina* nesses animais. Lembre-se que



▲ FIGURA 17.9

Estudando o comportamento reprodutivo. O arganaz-do-campo é um valioso modelo experimental, representando monogamia e cuidado da prole por parte de ambos os genitores. (Fonte: Copyright 2005, Wendy Shattil/Bob Rozinski.)



◀ FIGURA 17.10

Formação de vínculo entre pares de arganaz-do-campo e arganaz montanhês. (a) Para medir experimentalmente a preferência por parceiros, o roedor é colocado em um compartimento neutro e lhe é permitido escolher entre ficar sozinho ou visitar os compartimentos vizinhos, onde um parceiro ou um estranho está contido. (b) Após o acasalamento, o arganaz montanhês passa a maior parte do tempo sozinho e distante de seu parceiro (em azul), ao passo que o arganaz-do-campo escolhe passar a maior parte do tempo com o parceiro (em lilás). (Fonte: adaptada de Insel e Young, 2001.)



QUADRO 17.1 A ROTA DA DESCOBERTA

Vínculos com Arganazes

por Thomas Insel



Eu nunca havia ouvido falar de arganazes, muito menos havia encontrado algum *ao vivo*. Eu havia me graduado como médico e, após, realizei uma especialização em psiquiatria. Tive treinamento clínico, mas não como cientista. Quase completamente por acaso, consegui um trabalho no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), em Bethesda, Maryland. No início da década de 1980, o NIH parecia ter um cientista que ganhara o prêmio Nobel em quase cada andar, e o ambiente intelectual era contagiante, principalmente no campo das neurociências, que cresciam rapidamente. Os neuropeptídeos eram a moda, com um novo neuropeptídeo, ou receptor para neuropeptídeo, sendo descoberto a cada mês. Além disso, as ferramentas para o estudo de neurotransmissores de ação lenta e rápida estavam evoluindo velozmente, de modo que qualquer jovem investigador com uma nova técnica podia rapidamente começar a realizar experimentos.

Contudo, havia muitos neurocientistas no NIH nessa época. Havia muitos cientistas talentosos e tecnicamente bem capacitados trabalhando nas bases neurais do estresse, da tristeza e da dor. Meus instintos sempre me haviam aconselhado a buscar lugares com menor competição, onde eu poderia focar em problemas sem ter de me apressar para me manter à frente dos demais. Além disso, uma vez que eu não tinha treinamento formal como cientista, eu precisava de tempo para aprender as duras lições da ciência. Segui, então, para o Laboratório de Evolução e Comportamento do Encéfalo (Laboratory of Brain Evolution and Behavior), no Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH), fundado por Paul MacLean em uma fazenda em Poolesville, Maryland.

Eu escolhi trabalhar em pesquisa acerca do estresse, mas decidi estudar o desenvolvimento, com foco nos chamados ultrassônicos, que filhotes de ratos emitem quando são separados de suas mães e que haviam sido recentemente descobertos. Minha carreira nas neurociências do comportamento parecia estar progredindo, até que chegou a minha primeira bolsista de pós-doutorado, retornando com certa ambivalência após uma licença maternidade. A ideia de ouvir filhotinhos de rato chorarem após serem separados de suas mães não era, para ela, um projeto ideal. Para grande crédito dela e minha eterna gratidão, Marianne Wamboldt observou que poderíamos estudar a experiência das mães, e não apenas o estresse de separação dos filhotes.

Na época, muito poucas pessoas estavam interessadas na neurobiologia dos comportamentos positivos como cuidados parentais ou formação de vínculos entre genitores e sua prole. Uma importante comunidade de cientistas estava estudando o comportamento reprodutivo em roedores e desvendando o papel de esteroides gonadais e de neuropeptídeos, mas a maior parte dessa pesquisa focava os aspectos sensoriais ou motores da reprodução, e não a experiência emocional ou afetiva. Com a descoberta de que neuropeptídeos, como a ocitocina, podiam modificar o comportamento parental, e com uma nova pós-doutoranda que estava bastante interessada na parte afetiva relacionada ao comportamento maternal, perseguimos então uma nova fronteira. Com o uso de ferramentas para mapear receptores de ocitocina no encéfalo, fomos capazes de demonstrar vias críticas para as ratas passarem a apresentar comportamento materno, que envolve uma profunda transição comportamental que ocorre logo no momento do parto.

Esses estudos nos ajudaram a compreender os mecanismos neurais do cuidado materno. O que sabíamos, contudo, acerca do vínculo entre adultos? Ratos e camundongos de laboratório não são animais ideais para estudar formação de vínculos. Eles são animais sociais, mas não seletivos. Precisávamos de uma espécie que fosse monogâmica, formando vínculos seletivos e duradouros entre pares. Novamente por acaso, encontrei uma brilhante endocrinologista comportamental, Sue Carter, que na época estava na Universidade de Maryland. Sue me ensinou biologia comportamental e me apresentou a seu animal favorito, o arganaz-do-campo.

Se a natureza houvesse resolvido fazer evoluir uma espécie perfeita para seu comportamento social ser estudado pelas neurociências, os arganazes-do-campo poderiam muito bem ser o resultado: eles são altamente formadores de vínculos sociais, facilmente criados em laboratório e profundamente monogâmicos. Sue Carter estudou esses bichinhos tanto em laboratório quanto em campo, avaliando medidas comportamentais simples, mas rigorosas, de preferências entre parceiros e formação de vínculos. Ao juntar a experiência em neurociências de nosso laboratório, em Poolesville, com o conhecimento do laboratório de Sue, fomos capazes de mostrar os efeitos profundos da ocitocina e da vasopressina sobre comportamentos de formação de vínculos entre indivíduos.

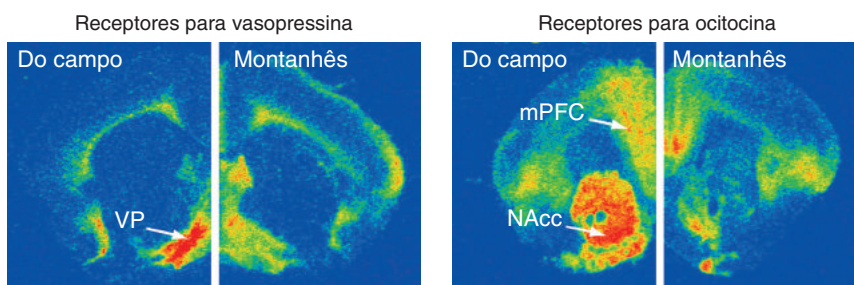
A história tornou-se ainda mais interessante após o laboratório ter sido transferido para a Universidade Emory, em 1994. Com a chegada de Larry Young e Zuoxin Wang, fomos capazes de trazer ferramentas, como animais transgênicos e vetores virais, para ajudar a responder questões acerca dos mecanismos pelos quais a ocitocina e a vasopressina influenciam cognição social e comportamento social. Duas ideias surgiram. Primeiro, a alteração da expressão regional de receptores no encéfalo podia mudar a organização social, induzindo ou prevenindo a formação de vínculo desencadeada pelo acasalamento. Isso foi um choque, pois significava que a liberação do mesmo peptídeo tinha efeitos completamente distintos em espécies diferentes. E, quando comparamos espécies monogâmicas e poligâmicas, observamos um padrão surpreendente. Em roedores monogâmicos e em primatas, os receptores para a ocitocina foram encontrados em áreas encefálicas associadas ao sistema de recompensa, como se esse único receptor ligasse o mundo social aos circuitos de motivação. Hoje, a ocitocina é também estudada com relação ao autismo e à esquizofrenia.

Naturalmente, o trabalho acerca dos arganazes levantou questões acerca da monogamia em seres humanos. Sempre fui relutante em extrapolar observações de arganazes para camundongos, de modo que parece que apenas um tolo faria extrapolações para seres humanos. Isso não significa, contudo, que o trabalho com o arganaz-do-campo é irrelevante. “O dom da natureza às neurociências sociais” nos lembra que a neuromorfologia, em especial a distribuição dos receptores, é importante para compreendermos a função. Graças ao arganaz-do-campo, as bases neurais dos vínculos intraespecíficos são agora um tema excitante das neurociências e, sejam quais forem os papéis da ocitocina e da vasopressina no comportamento social humano, fomos capazes de determinar alguns princípios básicos para a compreensão das relações entre forma e função no encéfalo.

esses hormônios peptídicos são sintetizados no hipotálamo e podem ser liberados na corrente sanguínea por terminais neurosecretores na neuro-hipófise (ver Figura 15.4). A vasopressina circulante (também conhecida como hormônio antidiurético, ADH), ajuda a regular a quantidade de água e sal no corpo, atuando principalmente nos rins. A ocitocina estimula a musculatura lisa, determinando contrações uterinas no momento do parto e a ejeção de leite durante a lactação. A vasopressina e a ocitocina, no entanto, podem também ser liberadas sobre neurônios do SNC e, da mesma forma que muitas moléculas sinalizadoras, ligam-se a receptores específicos dispersos no encéfalo. Como a ocitocina e a vasopressina são hormônios peptídicos, elas ligam-se a receptores na porção extracelular da membrana plasmática.

Como mostrado na Figura 17.11, a distribuição desses receptores é notavelmente diferente no encéfalo de arganazes-do-campo e de arganazes montanhês, ao passo que as distribuições de receptores para outros neurotransmissores e para hormônios são muito similares nessas duas espécies. As diferenças nos receptores correlacionam-se bem com o comportamento reprodutivo, mesmo em outras espécies de ratos silvestres. Além do mais, essa distribuição mostra plasticidade. Quando a fêmea do arganaz montanhês pare seus filhotes e assume uma postura maternal (ainda que breve), a distribuição de seus receptores muda temporariamente, assemelhando-se àquela dos arganazes-do-campo.

Os distintos mapas da distribuição de receptores de vasopressina e de ocitocina nos informam que cada hormônio ativa uma rede diferente de neurônios nos encéfalos de arganazes monogâmicos e poligâmicos. Isso, por si só, não prova que esses hormônios tenham algo a ver com comportamentos relacionados ao sexo. Em conjunto, porém, com os efeitos desses hormônios e de seus antagonistas, essa evidência estabelece uma forte relação de causa e efeito. Quando um par de arganazes-do-campo copula, os níveis de vasopressina (nos machos) e de ocitocina (nas fêmeas) aumentam rapidamente. Antagonistas da vasopressina, administrados a um arganaz-do-campo macho antes do acasalamento, impedem a formação de um relacionamento estável. Essa ruptura na formação de pares pode ser produzida pela infusão de antagonistas seletivamente no pálido ventral (a porção anterior do globo pálido). Antagonistas da ocitocina não causam esse efeito. Se um macho recebe vasopressina enquanto está exposto a uma nova fêmea, ele rapidamente desenvolve uma forte preferência por ela, mesmo sem o intenso acasalamento que geralmente precede a formação dos pares. Nas fêmeas, a ocitocina parece ser necessária para estabelecer uma preferência por seu parceiro, ao passo que a vasopressina tem pouco efeito.



▲ FIGURA 17.11

O papel dos receptores para ocitocina e para vasopressina no comportamento reprodutivo. Essas seções coronais do encéfalo mostram a distribuição de receptores para ocitocina e para vasopressina no arganaz montanhês e no arganaz-do-campo. As áreas em vermelho apresentam maiores densidades de receptores. Quando comparado ao arganaz montanhês, o arganaz-do-campo apresenta alta densidade de receptores para vasopressina no pálido ventral (VP) e alta densidade de receptores para ocitocina no córtex pré-frontal medial (mPFC) e no núcleo *accumbens* (NAcc). (Fonte: Young et al., 2011.)

Um estudo realizado por Lim e colaboradores fornece evidências mais diretas de que a formação de vínculos entre parceiros sexuais nos arganazes pode ser alterada significativamente por uma pequena mudança nos receptores da vasopressina. Um vírus foi utilizado para introduzir genes no pálido ventral do arganaz montanhês, levando a uma superexpressão de receptores para a vasopressina. Como consequência, o arganaz montanhês macho apresentou um número de receptores para a vasopressina no pálido ventral comparável ao arganaz-do-campo. O arganaz montanhês com essa mudança gênica também estabelece vínculos, formando pares como o arganaz-do-campo. Se essa ligação de causa e efeito for apoiada por estudos futuros, ela mostrará dramaticamente que um comportamento social complexo pode ser alterado pela superexpressão de uma única proteína em um sítio do encéfalo.

A ocitocina e a vasopressina estão também envolvidas nos hábitos parentais dos arganazes. Em arganazes-do-campo machos, a vasopressina aumenta a tendência a expressar comportamentos parentais, fazendo esse macho passar mais tempo com os filhotes, ao passo que a ocitocina tem efeitos similares nas fêmeas, estimulando o comportamento materno. A pesquisa com esses roedores sugere uma hipótese muito interessante acerca da evolução de comportamentos sociais complexos. Se mutações genéticas alteram a distribuição anatômica dos receptores de determinado hormônio, então esse hormônio pode evocar um repertório de comportamentos completamente novo. Consistente com essa ideia, a administração de vasopressina ou de ocitocina para arganazes montanheses naturalmente promíscuos não provoca os efeitos de formação de pares ou de aumento nos cuidados paternos e maternos observados nos arganazes-do-campo, talvez porque eles não tenham receptores nas regiões onde eles são necessários.

Amor, Formação de Vínculos e o Encéfalo Humano

A história desses arganazes é um exemplo fascinante de como substâncias químicas no encéfalo podem regular comportamentos cruciais. O que, porém, tudo isso tem a ver com as relações humanas, a fidelidade e o amor? Ainda é muito cedo para termos certeza, mas evidências intrigantes sugerem que os arganazes podem nos ensinar algo sobre o encéfalo e o comportamento humanos. Por exemplo, há evidências de que os níveis plasmáticos de ocitocina em seres humanos aumentam durante a amamentação em mães e durante relações sexuais em homens e mulheres.

Em uma série de experimentos, Andreas Bartels e Semir Zeki, na Universidade de Londres, utilizaram imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf) para investigar a atividade no encéfalo humano que está relacionada com o amor maternal e romântico e a formação de vínculos. Em um experimento investigando o amor maternal, enquanto se fazia esquadramento do encéfalo, as mães viam fotografias de seus filhos, misturadas com fotos de outras crianças conhecidas. Em um segundo experimento, em que foi estudado o amor romântico, a atividade encefálica foi comparada quando homens e mulheres observavam fotografias de seus parceiros e fotos de amigos. As diferenças na atividade encefálica relacionada aos próprios filhos em relação a outras crianças e aos próprios parceiros em relação a amigos são mostradas na Figura 17.12. Diversas áreas encefálicas, incluindo o córtex cingulado anterior, o núcleo caudado e o estriado, são mais ativadas pela visão das fotos dos próprios filhos ou do próprio parceiro do que por fotos de outras pessoas.

As respostas mais acentuadas a filhos e parceiros se sobrepõem significativamente; outras áreas encefálicas respondem de modo diferente aos dois tipos de relacionamentos. Muitas das áreas que estão ativas em relação a vínculos tanto maternos quanto românticos são parte do circuito de recompensa no encéfalo (ver Capítulo 16). Podemos especular que a ativação encefálica demonstra a forte

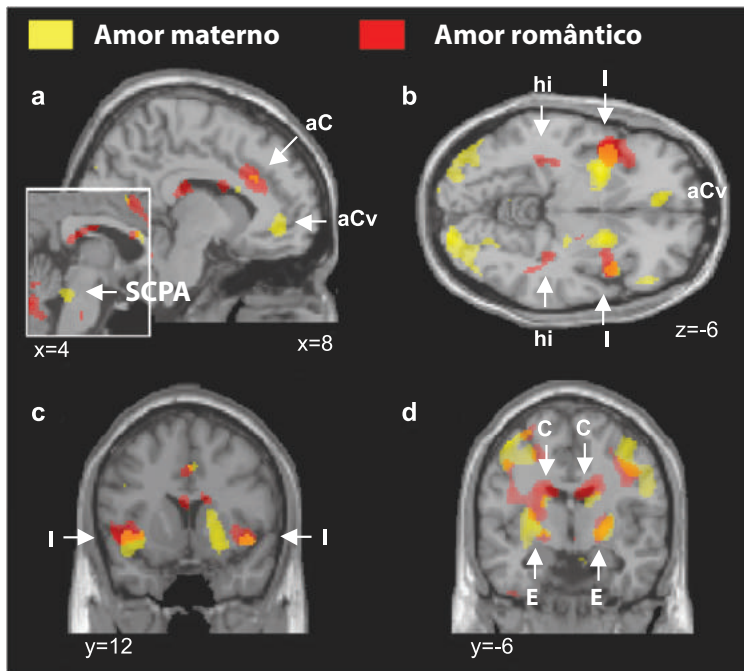


FIGURA 17.12

Imageamento do amor materno e do amor romântico no encéfalo humano. A ativação encefálica é mostrada nos planos (a) sagital, (b) horizontal e em (c, d) dois distintos planos coronais. As áreas amarelas foram mais ativas quando as mães observavam fotos de seus filhos do que quando observavam fotos de outras crianças conhecidas. As áreas vermelhas foram mais ativadas por fotos de parceiros românticos do que por fotos de amigos. Algumas das áreas destacadas estão marcadas: SCPA, substância cinzenta periaquedutal; aC, córtex cíngulo anterior; hi, hipocampo; I, ínsula; C, núcleo caudado; E, estriado. (Fonte: Bartels e Zeki, 2004.)

natureza de reforço representada pelos relacionamentos românticos e parentais. Além disso, também é interessante (e relevante para a história dos arganazes) o achado de que muitas das áreas encefálicas ativadas por fotografias de parceiros ou de filhos dos participantes do estudo são áreas ricas em receptores de ocitocina e de vasopressina.

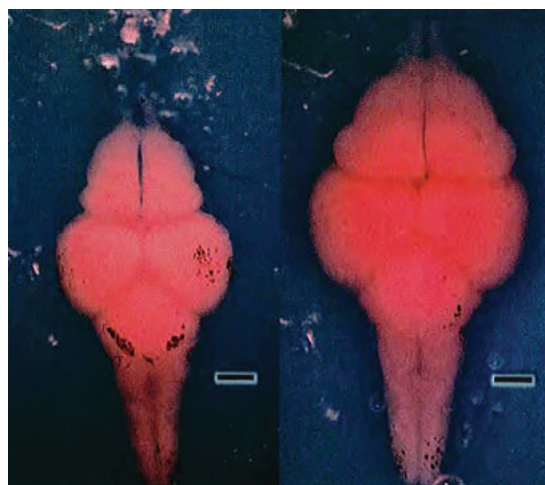
Esses estudos utilizando IRMf sugerem que a ocitocina e a vasopressina desempenhem papéis na formação de vínculos sociais em seres humanos, talvez de modo semelhante ao que vimos em arganazes. Certamente, contudo, a tendência de os seres humanos serem ou não monogâmicos não deve ser explicada de modo tão simples como nos roedores. Embora o comportamento humano envolva indubitavelmente fatores mais complexos que o comportamento dos arganazes, evidências surpreendentes apontam para influências da vasopressina também no estabelecimento de vínculos em seres humanos. Hasse Walum e um grupo de cientistas suecos e norte-americanos estudaram 552 pares de gêmeos suecos do mesmo sexo e que eram casados ou tinham parceiros há um longo tempo. Um resultado especialmente interessante foi a sequência genética que codifica receptores de vasopressina e a tendência para monogamia. As sequências de DNA que codificam receptores de vasopressina nos arganazes montanhese e nos arganazes-do-campo são quase idênticas, mas os arganazes-do-campo apresentam uma sequência de DNA adjacente ao gene que codifica o subtipo V1aR de receptor para a vasopressina (denominada *variante genética*). Quando essa variante é introduzida transgênicamente em camundongos não monogâmicos, o seu comportamento social torna-se mais semelhante ao dos arganazes-do-campo. No estudo com gêmeos humanos, os cientistas investigaram se a presença de variantes do gene para receptores da vasopressina poderia influenciar a formação de vínculos entre pares também em seres humanos. Em mulheres, não houve correlação entre variantes de genes para receptores da vasopressina e a qualidade de seus casamentos, avaliada por uma variedade de questionários. Em homens, contudo, uma correlação intrigante foi observada: homens com uma determinada variante do gene apresentaram escore significativamente menor nas medidas de qualidade do casamento e apresentaram probabilidade duas vezes maior

de apresentar relatos de ter havido crises conjugais no ano anterior ao questionário. As esposas dos homens com essa variante gênica também relataram menor qualidade do casamento do que as esposas de homens sem a variante. A função dessa variante gênica não é conhecida, mas esses resultados sugerem que, mesmo em seres humanos, os receptores para a vasopressina possam desempenhar um papel no estabelecimento de vínculos entre pares.

POR QUE E COMO DIFEREM OS ENCÉFALOS DE MACHOS E DE FÊMEAS

A reprodução sexuada depende de uma variedade de comportamentos individuais e sociais – procurar, atrair e manter um parceiro; copular; dar à luz, amamentar e cuidar dos filhotes –, e, em cada caso, o comportamento de machos e fêmeas é frequentemente muito diferente. Uma vez que todos os comportamentos dependem, em última análise, da estrutura e da função do sistema nervoso, podemos prever com grande confiança que os encéfalos de machos e de fêmeas também sejam de alguma forma distintos; ou seja, eles devem apresentar **dimorfismos sexuais** (do grego, *dimorphos*, “tendo duas formas”). Outra boa razão para se esperar que os sistemas nervosos de machos e de fêmeas sejam diferentes é simplesmente pelo fato de os corpos dos machos e das fêmeas também serem distintos. As partes corporais que são exclusivas para cada sexo requerem sistemas neurais que tenham evoluído especificamente para as controlar. Por exemplo, os ratos machos têm um determinado músculo na base do pênis, e a medula espinhal tem um pequeno grupo de neurônios motores que controlam aquele músculo. As fêmeas não possuem esse músculo e nem os neurônios motores relacionados. O tamanho corporal e a forma geral também variam com o sexo, e, dessa forma, os circuitos somatossensorial e motor devem se ajustar para serem adequados.

Os dimorfismos sexuais variam amplamente entre as espécies. Em alguns encéfalos, os dimorfismos são, às vezes, encontrados, mas são significativos em algumas espécies e não existentes em outras. Um exemplo de animal com grande dimorfismo é o peixe esgana-gato, nativo do norte da Europa. Neste peixe, o encéfalo do macho é bem maior que o da fêmea, talvez devido às demandas cognitivas relacionadas às tarefas de construção de ninho, corte e cuidado da prole (Figura 17.13), que são realizadas apenas pelo macho. Em roedores, o investigador experiente pode dizer qual cérebro é de macho



► FIGURA 17.13

Dimorfismo no tamanho do encéfalo. Esses são encéfalos de uma fêmea (à esquerda) e de um macho (à direita) adultos de peixes esgana-gato-de-três-espinhos, que apresentam os mesmos comprimento e peso. O encéfalo do macho é maior e 23% mais pesado que o da fêmea. A barra de escala indica 1 mm. (Fonte: Kotrschal et al., 2012.)

ou de fêmea sem dificuldade, com base nas diferenças em seus hipotálamos. A diversidade de dimorfismos sexuais quando se considera diferentes espécies está algumas vezes associada às notáveis variações nos comportamentos sexuais. Por exemplo, em algumas espécies de pássaros canoros, somente os machos cantam, e, não é de surpreender, somente os machos possuem grandes áreas encefálicas relacionadas com o canto. No encéfalo de seres humanos, os dimorfismos encontrados até agora são sutis, em pequeno número ou com função desconhecida. As diferenças entre os encéfalos de homens e de mulheres tendem a variar ao longo de um contínuo, com muitas sobreposições. Um determinado núcleo hipotalâmico pode, *em média*, ser maior em mulheres do que em homens, por exemplo, mas variações no tamanho do núcleo podem ser tão grandes que muitos homens poderiam apresentar este núcleo com tamanho maior do que muitas mulheres.

No restante desta seção, descreveremos dimorfismos sexuais no sistema nervoso de seres humanos e de outras espécies, enfatizando principalmente os exemplos que ilustram as relações entre o encéfalo e o comportamento. Discutiremos, também, alguns mecanismos neurobiológicos que geram esses dimorfismos.

Dimorfismos Sexuais do Sistema Nervoso Central

Poucas estruturas neurais dimórficas estão relacionadas às suas funções sexuais de maneira óbvia. Uma estrutura relacionada é o conjunto de neurônios motores espinhais que inervam os músculos *bulbocavernosos* (BC), que cercam a base do pênis. Esses músculos têm um papel na ereção peniana e ajudam na micção. Tanto as mulheres quanto os homens possuem um músculo BC. Nas mulheres, ele circunda a abertura da vagina e serve para a constrição levemente. O conjunto de neurônios motores que controlam os músculos BC em seres humanos, chamado de *núcleo de Onuf*, está localizado na medula espinhal sacral. O núcleo de Onuf é moderadamente dimórfico (há mais neurônios motores em homens do que em mulheres), uma vez que os músculos BC masculinos são maiores do que os femininos.

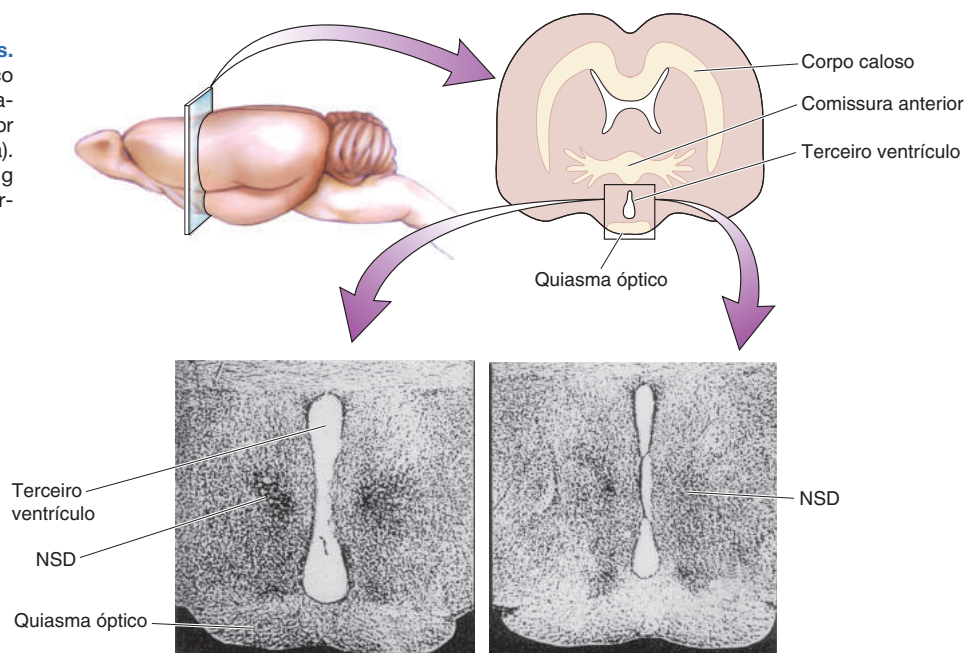
Os dimorfismos sexuais mais evidentes no encéfalo de mamíferos estão agrupados ao redor do terceiro ventrículo, dentro da *área pré-óptica do hipotálamo anterior*. Essa região parece ter um papel nos comportamentos reprodutivos. Nos ratos, a lesão da área pré-óptica interrompe o ciclo estral em fêmeas e, em machos, reduz a frequência de cópulas. Seções histológicas da área pré-óptica de ratos machos e de fêmeas mostram uma diferença evidente: o **núcleo sexualmente dimórfico** (NSD), designado de forma bastante adequada, é cinco a oito vezes maior nos machos do que nas fêmeas (Figura 17.14).

A área pré-óptica em seres humanos pode também apresentar dimorfismo, mas as diferenças são pequenas e controversas. Há quatro grupos de neurônios, chamados de **núcleos intersticiais do hipotálamo anterior** (INAH). Em diferentes estudos, INAH-1, INAH-2 e INAH-3 foram todos relatados serem maiores em homens do que em mulheres. INAH-1 parece ser o análogo humano do NSD de ratos, porém os pesquisadores discordam sobre ele ser dimórfico. O mais claro dimorfismo parece ser em INAH-3, que foi inicialmente relatado ser duas vezes maior em homens do que em mulheres por Laura Allen, Roger Gorski e colaboradores, da UCLA (Universidade da Califórnia, em Los Angeles). Evidências do envolvimento dos INAH no comportamento sexual são até agora inconclusivas. Vários neurônios na área pré-óptica medial de macacos rhesus machos disparam vigorosamente durante fases específicas do comportamento sexual, incluindo a excitação e a cópula. Além disso, pode haver diferenças sutis no tamanho de certos núcleos hipotalâmicos que se correlacionam à orientação sexual.

► FIGURA 17.14

Dimorfismo sexual em ratos.

O núcleo sexualmente dimórfico (NSD) no hipotálamo de ratos machos (à esquerda) é muito maior do que o NSD em ratas (à direita). (Fonte: adaptada de Rosenweig et al., 2005, Fig. 12.21. Fotos: cortesia de Roger Gorski.)



Em seres humanos, os dimorfismos sexuais fora do hipotálamo têm sido difíceis de demonstrar de modo conclusivo, embora muitos tenham sido relatados. Por exemplo, alguns estudos descobriram que o corpo caloso é maior em homens, mas isso pode ser uma consequência do fato de os homens terem encéfalos (e corpos) ligeiramente maiores. Em outros relatos, a porção mais posterior do corpo caloso, chamada de *esplênio*, é maior em mulheres do que em homens. Entretanto, mesmo se houver um dimorfismo no tamanho ou na forma do corpo caloso, o que isso poderia significar? Podemos apenas supor. O corpo caloso não tem qualquer papel óbvio na mediação específica de comportamentos relacionados com o sexo, mas é importante para uma variedade de funções cognitivas que envolvem a atividade coordenada entre os hemisférios. Observações em pacientes com acidente vascular encefálico em que apenas um hemisfério foi lesionado sugerem que as funções do encéfalo feminino podem ser menos lateralizadas (uma função é lateralizada quando depende mais de um hemisfério cerebral do que de outro). Essa conclusão, no entanto, também tem sido contestada. Como regra, os dimorfismos sexuais do encéfalo são difíceis de se provar, visto que os encéfalos de machos e de fêmeas são muito semelhantes e porque dentro das populações de encéfalos de machos e de fêmeas há uma grande variação individual.

Talvez a conclusão mais confiável que possamos tirar a respeito dos dimorfismos sexuais nas estruturas encefálicas humanas seja que há muito poucos deles. Isso provavelmente não deve ser uma surpresa, visto que a grande maioria dos comportamentos de homens e de mulheres é muito similar, senão indistinguível. O exame superficial da anatomia do encéfalo fornece somente uma visão grosseira da organização do sistema nervoso. Para determinar as razões para um comportamento sexualmente dimórfico precisaremos olhar mais de perto os padrões de conexões neurais, a neuroquímica do sistema nervoso e a influência dos hormônios sexuais no desenvolvimento e na função nervosa.

Dimorfismos Sexuais Cognitivos

Mesmo que não haja maiores diferenças nos encéfalos de homens e de mulheres, pode ainda haver diferenças nas capacidades cognitivas. Relatos de dimorfismos cognitivos são, às vezes, acompanhados por uma explicação evolutiva:

homens evoluíram como caçadores e dependiam de sua capacidade para se localizar no ambiente. Em mulheres, evoluiu o comportamento de estarem mais próximas de casa e de cuidar das crianças, daí serem mais sociáveis e verbais.

Numerosos estudos têm relatado que as mulheres são melhores do que os homens em tarefas verbais. A partir da idade de 11 anos, as meninas apresentam desempenho ligeiramente melhor em testes de compreensão e de escrita e, às vezes, esse efeito é observado ao longo do ensino médio ou além dele. Talvez ele reflita uma diferença nas taxas de desenvolvimento do encéfalo nos dois sexos. Tarefas específicas nas quais as mulheres apresentam melhor desempenho incluem designar objetos de mesmas cores, listar palavras começando com a mesma letra e memória verbal (Figura 17.15a).

Em outros tipos de tarefas, os homens parecem suplantar as mulheres. Tais tarefas incluem leitura de mapas, aprendizado em labirintos e raciocínio matemático. Pesquisadores especulam que essas vantagens masculinas evoluíram dos dias em que os homens vagavam por grandes áreas para caçar animais selvagens. Uma das maiores diferenças relatadas entre os sexos é a rotação mental de objetos, uma tarefa que parece favorecer os homens (Figura 17.15b).

Uma vez que estamos considerando dimorfismos cognitivos, precisamos enfatizar alguns pontos. Primeiro, nem todos os estudos encontram os mesmos resultados. Em alguns casos, um dos sexos apresenta melhor desempenho e, em outros casos, não há diferença. Segundo, em grandes grupos de pessoas de ambos os sexos, há enormes diferenças de desempenho. A maior parte da variabilidade, contudo, é resultado de diferenças *entre indivíduos*, não sendo específicas quanto ao sexo. Terceiro, não está claro se diferenças de desempenho (ou dimorfismos sexuais) são inatas ou se são resultado de diferenças na experiência. Homens e mulheres geralmente possuem experiências diferentes e podem, em média, desenvolver habilidades ligeiramente diferentes. Isso pode, por sua vez, influenciar os circuitos neurais.

Uma interpretação comum para os diferentes desempenhos dos dois sexos é de que os ambientes hormonais distintos dos encéfalos de homens e de mulheres fazem com que funcionem de modo um pouco diferente. Talvez haja um benefício ou uma penalidade associada a estrogênios e androgênios para cada teste. Consistentes com essa conjectura são os relatos de que o raciocínio espacial em mulheres se correlaciona ao ciclo menstrual, melhores desempenhos sendo observados quando os níveis de estrogênio são mais baixos. Também tem sido descrito que, em homens idosos com baixos níveis de testosterona, a administração desse hormônio melhora o desempenho espacial. No entanto, a cognição não pode ser simplesmente relacionada a hormônios, uma vez que não há correlação confiável entre o desempenho em tarefas verbais ou espaciais e os níveis hormonais. Isso não significa que os hormônios não afetem a função cognitiva, mas sim que devemos ser cautelosos com generalizações excessivas.

Hormônios Sexuais, Sistema Nervoso e Comportamento

Uma variedade de fatores, que vão da genética à cultura e às experiências vivenciadas, pode tornar um comportamento mais comum em um sexo do que no outro. Contudo, em última análise, todos os comportamentos são controlados pelo encéfalo. Mesmo que não haja dimorfismos anatômicos muito nítidos no sistema nervoso, a circuitaria nervosa masculina e feminina deve ser algo diferente para ser a responsável por comportamentos específicos de cada sexo, sejam eles o canto de pássaros machos ou o comportamento sexual humano. Lembre-se que os tipos de hormônios sexuais circulando no sangue são determinados pelas gônadas, e o dimorfismo das gônadas é costumeiramente especificado por nossos genes. Como descrito anteriormente, as pessoas com um cromossomo Y expressam um fator (fator de determinação dos testículos, TDF) que faz a gônada indiferenciada se tornar um testículo; as pessoas que não têm

(a) Liste palavras começando com a letra B.

Banana, barata, barraca, bonito, bom, biscoito, barco.....

(b) Essas duas formas são iguais?

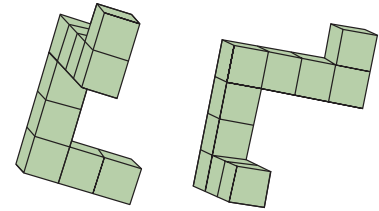
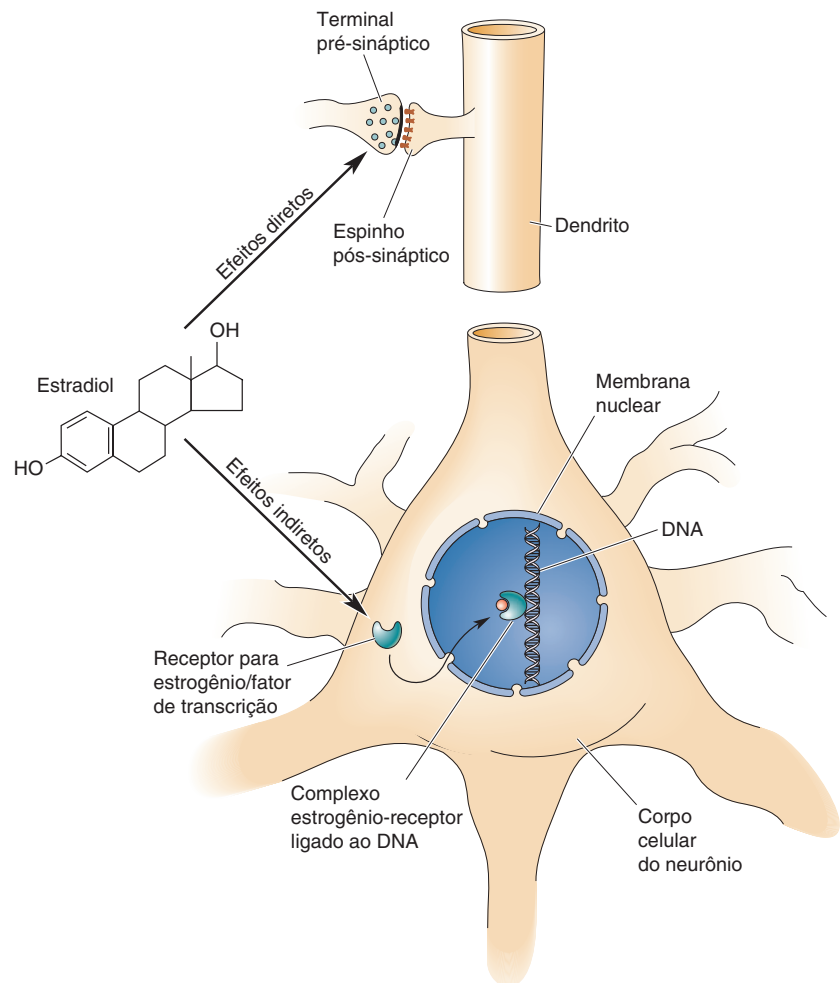


FIGURA 17.15
Testes cognitivos que podem favorecer homens ou mulheres. (a) As mulheres apresentam melhor desempenho do que os homens na listagem de palavras começando com uma mesma letra. (b) Os homens parecem ser um pouco melhor nas tarefas de rotação espacial, como decidir se dois objetos tridimensionais são os mesmos. (Fonte: adaptada de Kimura, 1992, p. 120.)

esse cromossomo Y não produzem TDF, e as suas gônadas se diferenciam em ovários. A diferenciação dos testículos ou dos ovários põe em curso uma série de eventos durante o desenvolvimento do corpo. Muito importante para a diferenciação sexual do sistema nervoso, os testículos produzem androgênios, que desencadeiam a masculinização do sistema nervoso ao regular a expressão de uma variedade de genes relacionados ao sexo. Na ausência de androgênios, há uma feminização do sistema nervoso em desenvolvimento, por meio de um padrão diferente de expressão gênica.

Não há nada de fundamentalmente raro no que concerne à sensibilidade do encéfalo a hormônios. É somente mais um tecido corporal esperando por um sinal hormonal para decidir seu padrão específico de crescimento e de desenvolvimento. Os androgênios geram um sinal unitário para a masculinização do sistema nervoso, da mesma forma que em vários outros tecidos sexualmente dimórficos do corpo. Os esteroides podem influenciar os neurônios de duas formas gerais (Figura 17.16). Primeiro, eles podem atuar rapidamente (em questão de segundos ou menos), alterando a excitabilidade da membrana, a sensibilidade a neurotransmissores ou a liberação de neurotransmissores. Os esteroides fazem isso, em geral, ao se ligarem diretamente e modularem as funções de várias enzimas, canais e receptores para transmissores. Por exemplo, certos metabólitos (produtos da degradação) da progesterona ligam-se ao receptor inibitório GABA_A e potencializam a quantidade da corrente de cloreto ativada pelo GABA. Os efeitos desses metabólitos da progesterona são muito



► FIGURA 17.16

Efeitos diretos e indiretos dos esteroides nos neurônios. Os esteroides podem afetar diretamente a síntese e a liberação de transmissores ou os receptores pós-sinápticos para esses transmissores. Também podem atuar indiretamente, influenciando a transcrição gênica.

similares aos efeitos sedativos e anticonvulsivantes dos fármacos benzodiazepínicos (ver Figura 6.22). Segundo, os esteroides podem difundir-se através da membrana plasmática e ligar-se a tipos específicos de receptores para esteroides no citoplasma e no núcleo. Os receptores ligados aos esteroides podem promover ou inibir a transcrição de genes específicos no núcleo, um processo que pode levar minutos ou horas. Existem receptores específicos para cada tipo de hormônio sexual, e a distribuição de cada tipo de receptor varia amplamente no sistema nervoso (ver Figura 17.6).

Os hormônios esteroides podem exercer seus efeitos sobre o encéfalo e sobre o corpo por toda a vida, mas a sua influência no início do desenvolvimento é, em geral, fundamentalmente diferente de seus efeitos sobre o animal maduro. Por exemplo, a capacidade da testosterona de alterar os genitais e a circuitaria nervosa de animais bastante jovens, desenvolvendo os genitais distintamente masculinos e levando a comportamentos masculinos subsequentemente na vida adulta, pode ser entendida como os **efeitos organizacionais** desse hormônio. Os hormônios *organizam* os tecidos perinatais de modo irreversível, o que permite a esses tecidos gerarem funções masculinas após a maturidade sexual ser atingida. Para que um animal maduro expresse comportamentos sexuais de modo completo, porém, é frequentemente necessário que os esteroides sexuais circulem *novamente* durante períodos de atividade sexual, produzindo **efeitos ativadores** sobre o sistema nervoso. Assim, por exemplo, os níveis de testosterona devem atingir um valor alto no corpo de um pássaro canoro macho durante a primavera, ativando, em certas partes de seu encéfalo, mudanças essenciais para o comportamento reprodutivo normal (Quadro 17.2). Os efeitos ativadores são geralmente temporários.

A Masculinização do Encéfalo Fetal. No período pré-natal, os níveis elevados de testosterona são essenciais para o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino.

Ironicamente, é um hormônio “feminino”, e não a testosterona, que causa as alterações na expressão gênica responsáveis pela masculinização do encéfalo masculino. Lembre-se que a testosterona é convertida em estradiol dentro do citoplasma neuronal, em uma única etapa química, catalisada pela enzima aromatase (ver Figura 17.5). Assim, o aumento na testosterona, que ocorre no período pré-natal, na verdade, leva a um aumento no estrogênio, que se liga a receptores do estradiol, disparando a masculinização do sistema nervoso em desenvolvimento. O que ainda não está claro é quais genes regulados pelos hormônios sexuais nas várias partes do encéfalo são responsáveis pela masculinização. Gônadas femininas não produzem nesse período uma grande liberação de testosterona ou de estradiol, de modo que os encéfalos femininos não são afetados do mesmo modo que os encéfalos masculinos.

Uma complicação interessante e importante origina-se da resposta do encéfalo fetal aos hormônios circulantes. Além dos estrogênios e dos androgênios produzidos pelas gônadas fetais, hormônios maternos que chegam da placenta alcançam a circulação do feto. Uma questão interessante é por que os estrogênios da mãe não alteram o desenvolvimento sexual do encéfalo fetal. Já vimos que o estrogênio, e não a testosterona, é o real responsável pela masculinização. Então por que o feto feminino não se torna masculinizado em resposta a estrogênios da mãe que chegam ao feto? Em ratos e camundongos, a resposta a esse dilema é a **α -fetoproteína**, uma proteína encontrada em altas concentrações no sangue do feto, que liga estrogênios e protege o feto feminino da masculinização. Por mais estranho que pareça, o feto feminino deve ser protegido dos “hormônios femininos” para que seu encéfalo não se torne mais masculino. Camundongos nocaute que não possuem α -fetoproteína são estéreis e não apresentam comportamento sexual normal. O papel da α -fetoproteína em seres humanos



QUADRO 17.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Pássaros Canoros e Seus Encéfalos

Para os nossos ouvidos, o canto dos pássaros pode ser simplesmente um agradável arauto da primavera, mas para os pássaros é um assunto muito sério que envolve sexo e reprodução. Cantar é uma função estritamente masculina para muitas espécies, realizada com o propósito de atrair e manter uma parceira e afastar rivais em potencial. Estudos de duas espécies de aves com diferentes hábitos de reprodução e de canto têm revelado notáveis informações acerca do controle e da diversidade dos dimorfismos sexuais no encéfalo.

Mandarins são pássaros usados como animais de estimação bastante populares, vivem como selvagens no árido deserto australiano. Para procriar com sucesso, os pássaros necessitam de fontes seguras de alimento, mas, no deserto, a comida vem somente com chuvas esporádicas e não previsíveis. Os mandarins devem, portanto, estar prontos para a reprodução quando alimento e um parceiro estiverem disponíveis, em qualquer estação. Canários silvestres, por outro lado, vivem no ambiente muito mais previsível das Ilhas dos Açores e (onde mais?) nas Ilhas Canárias. Eles procriam sazonalmente durante a primavera e o verão e não se reproduzem no outono e no inverno. Os machos das duas espécies cantam apaixonadamente, mas diferem muito na extensão de seus repertórios. Os mandarins executam uma mesma e simples cantiga durante toda a vida e não conseguem aprender novas canções. Os canários aprendem muitas canções elaboradas e acrescentam novas a seu repertório a cada primavera. Os comportamentos diferentes dos mandarins e dos canários precisam de mecanismos diferentes de controle neural.

O canto, comportamento sexualmente dimórfico dos pássaros, é gerado por estruturas neurais dramaticamente dimórficas. Os pássaros cantam forçando o ar a passar através de um órgão muscular especial, chamado de *siringe*, que circunda a passagem de ar. Os músculos da siringe são ativados por neurônios motores do núcleo do XII nervo craniano, que, por sua vez, são controlados por um conjunto de núcleos superiores, coletivamente denominados *regiões de controle vocal*, ou RCVs (Figura A). Em mandarins e em caná-

rios, as RCVs são cinco ou mais vezes maiores em machos do que em fêmeas.

O desenvolvimento das RCVs e do comportamento de cantar está sob o controle dos hormônios esteroides. No entanto, as exigências sazonais muito diferentes de mandarins e de canários encontram paralelo nos modos distintos de controle esteroidal. Mandarins aparentemente necessitam de liberação de esteroides em períodos precoces para *organizar* suas RCVs, e, posteriormente, de androgênios para *ativar*. Se uma fêmea de mandarin recém-saída do ovo é exposta à testosterona ou a estradiol, as suas RCVs serão maiores que aquelas de fêmeas normais quando ela chegar à idade adulta. Se a essa fêmea masculinizada for administrada testosterona quando adulta, as suas RCVs aumentarão ainda mais, e ela cantará como se fosse um macho. Fêmeas que não foram expostas a esteroides quando jovens não responderão à testosterona quando adultas.

Em contrapartida, o sistema de canto dos canários parece ser independente da exposição inicial aos esteroides, ainda que ele atue plenamente a cada primavera. Se fêmeas de canários receberam uma administração de androgênios pela primeira vez em idade adulta, elas começarão a cantar em poucas semanas. Os androgênios dos machos apresentam um aumento a cada primavera; as suas RCVs dobram de tamanho à medida que os neurônios desenvolvem dendritos maiores e um maior número de sinapses, e o canto inicia. É notável que a *neurogênese*, isto é, o nascimento de neurônios, continua ao longo da idade adulta em encéfalos de pássaros canoros, contribuindo ainda mais para a circuitaria da RCV durante a estação de acasalamento. No outono, os níveis de androgênios no macho diminuem, e o sistema responsável pelo canto nos canários regride de tamanho, assim como seu canto, que também diminui. Em um certo sentido, o canário macho reconstrói muito do seu sistema de controle do canto a cada novo ano, quando o cortejo à fêmea reinicia. Isso pode capacitá-lo a aprender novas canções mais facilmente e, com seu repertório aumentado, obter certa vantagem para atrair uma companheira.

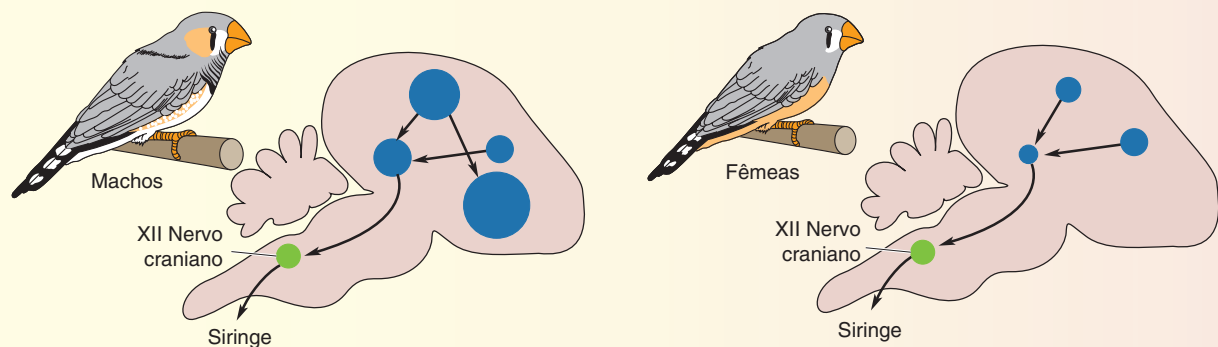


Figura A
Círculos azuis representam regiões de controle vocal em mandarins machos e em fêmeas.

está menos esclarecido. Há relatos conflitantes a respeito da possibilidade de a α -fetoproteína humana ligar-se a estrogênios da mesma maneira que o faz em roedores. Também digna de nota é a avaliação diagnóstica dos níveis de α -feto-proteína no sangue materno ou no líquido amniótico; níveis incomumente altos representam um possível indicador de defeitos no tubo neural, e níveis anormalmente baixos são encontrados na *síndrome de Down*.

Um estudo de Amateau e McCarthy mostra que um fator na masculinização do encéfalo que se situa “a jusante” à testosterona e ao estradiol é a produção de *prostaglandinas*. As prostaglandinas são compostos derivados do ácido araquidônico, um ácido graxo presente no encéfalo e em outros órgãos. Uma das enzimas envolvidas na síntese das prostaglandinas é a cicloxigenase (COX). As prostaglandinas desempenham numerosos papéis; o mais conhecido é seu envolvimento na indução de dor e de febre ao serem produzidas após uma lesão tecidual. Amateau e McCarthy descobriram que ratos expostos a inibitórios da COX, tanto fetos quanto recém-nascidos, apresentavam redução do comportamento de cópula quando adultos. Por sua vez, ratas fêmeas tratadas com inibitórios da COX mostraram comportamentos de copulação semelhantes aos machos. O comportamento da rata fêmea, e seu encéfalo, foram parcialmente masculinizados, a despeito da falta dos hormônios sexuais que normalmente desempenham esse papel, levando-nos, assim, a um passo além na cascata a jusante a partir do estradiol na cadeia de reações que causam a masculinização. Uma observação colateral fascinante para esse estudo é que a dor, em seres humanos, é frequentemente tratada com inibitórios da COX, como o ácido acetilsalicílico. Apenas o tempo dirá se a utilização de analgésicos por uma mãe durante a gestação, em seres humanos, afeta o comportamento sexual futuro de seus filhos.

Desarmonia entre Sexo Genético e Ação Hormonal. Em circunstâncias normais, o sexo genético de um animal ou de uma pessoa determina a função hormonal e, consequentemente, as características sexuais do sistema nervoso. No entanto, em situações em que a função hormonal é alterada, é possível que machos genéticos tenham encéfalos femininos e que fêmeas genéticas tenham encéfalos masculinos. Por exemplo, em todas as espécies de mamíferos estudadas, o tratamento de fêmeas com testosterona no início do desenvolvimento leva à redução de pelo menos algumas características do comportamento sexual feminino no adulto. A ativação de um comportamento masculino completo geralmente requer tratamentos mais prolongados com testosterona, antes e depois do nascimento. Se ratas (geneticamente fêmeas, XX) são expostas à testosterona durante os dias próximos ao nascimento, elas não executarão, quando adultas, a postura sexual típica feminina – chamada de *lordose*. Fêmeas de porquinhos-da-índia tratadas *in utero* com testosterona em quantidade suficiente para masculinizar seus genitais externos irão, quando adultas, tentar ativamente montar e acasalar com fêmeas em estro. Na ausência de intervenção humana, quando uma vaca em gestação tem bezerros gêmeos que incluam um macho e uma fêmea, o bezerro fêmea é exposto *in utero* a uma certa quantidade de testosterona produzida por seu gêmeo. Quando a fêmea (conhecida como *freemartin*, ou “vaca maninha”) chegar à idade adulta, ela invariavelmente será estéril e se comportará mais como um touro do que como uma vaca.

Alguns seres humanos também podem apresentar discordâncias entre seus cromossomos e os hormônios sexuais. Por exemplo, machos genéticos (XY) que possuam um gene para receptor de androgênio defeituoso podem apresentar profunda *insensibilidade a androgênios*. O gene para o receptor de androgênios está no cromossomo X; machos, então, só têm uma cópia dele, e aqueles que têm um gene defeituoso não podem produzir receptores funcionais para androgênios. Esses indivíduos desenvolvem testículos normais, mas que

permanecem no abdome, sem descenderem normalmente. Os testículos produzem testosterona, mas, externamente, esses indivíduos parecem fêmeas, pois seus tecidos não podem responder aos androgênios. Eles apresentam vagina, clitóris e lábios, e, na puberdade, desenvolvem mamas e formato corporal feminino. Os testículos também produzem níveis normais de fator inibitório Mülleriano, de modo que o ducto de Müller não se desenvolve no sistema reprodutor feminino, os indivíduos não menstruam e são inférteis. Esses sujeitos que são geneticamente do sexo masculino, mas insensíveis a androgênios, não apenas se assemelham a mulheres geneticamente normais, como também se comportam como mulheres. Mesmo quando compreendem as suas circunstâncias biológicas, eles preferem ser chamados de mulheres, vestem-se como tal e escolhem homens como seus parceiros sexuais.

Ocasionalmente, fêmeas genéticas apresentam uma condição presente ao nascimento, chamada de *hiperplasia suprarrenal congênita (HAC)*, literalmente significando aumento das glândulas suprarrenais. Embora geneticamente sejam fêmeas, as mulheres com HAC estão expostas a níveis anormalmente altos de androgênios circulantes cedo no seu desenvolvimento, uma vez que suas glândulas suprarrenais secretam uma quantidade anormalmente grande de androgênios. Ao nascer, elas têm ovários normais e não apresentam testículos, mas a sua genitália externa tem um tamanho intermediário entre um clitóris normal e um pênis. Cirurgia e medicação são os tratamentos gerais após o nascimento. Ainda assim, meninas com HAC (e seus pais) descrevem seu comportamento mais frequentemente como agressivo e interessado em atividades masculinas. Quando adultas, a maioria das mulheres com HAC é heterossexual, mas, se comparadas com outras mulheres, uma maior porcentagem delas é de homossexuais. Fazendo uma analogia com os estudos em animais, poderíamos presumir que a exposição pré-natal a altos níveis de androgênios causa uma organização de determinados circuitos nervosos de certa maneira similar à masculina nas mulheres com HAC. No entanto, precisamos ser especialmente cautelosos ao tirarmos conclusões acerca das causas do comportamento humano (Quadro 17.3). É muito difícil determinar se o comportamento masculino de uma mulher com HAC é inteiramente devido à exposição precoce a androgênios e a dimorfismos similares aos masculinos no sistema nervoso, ou se seu comportamento é o produto de diferenças sutis na forma como ela foi tratada pelas outras pessoas (principalmente pelos pais que têm uma criança com genitália ambígua), ou ambas as possibilidades.

Efeitos Genéticos Diretos sobre o Comportamento e sobre a Diferenciação Sexual do Encéfalo

A visão clássica da diferenciação sexual, assim como a visão discutida neste capítulo, concede à genética apenas um papel indireto na determinação do gênero de um indivíduo: os genes dirigem o desenvolvimento das gônadas, e as secreções hormonais das gônadas controlam a diferenciação sexual. Enquanto não pairam dúvidas de que os hormônios sejam extremamente importantes para o desenvolvimento sexual, estudos recentes sugerem que os genes podem, algumas vezes, estar envolvidos mais diretamente na diferenciação sexual, pelo menos em algumas espécies. As evidências mais instigantes são fornecidas por estudos em pássaros. Em um estudo especialmente dramático, Agate e colaboradores examinaram o corpo e o encéfalo de um raro mandarim, de ocorrência natural. Esse pássaro, tecnicamente um *ginandromorfo* (i.e., um indivíduo no qual coexistem células que apresentam conjuntos de cromossomos masculinos e células com conjuntos de cromossomos femininos), era geneticamente uma fêmea no lado esquerdo de seu corpo e do encéfalo e geneticamente um macho no lado direito (Figura 17.17). Como ambos os lados do encéfalo eram expostos aos



QUADRO 17.3 DE ESPECIAL INTERESSE

David Reimer e as Bases da Identidade de Gênero

David Reimer foi um bebê normal e saudável, um menino, quando nasceu, em 1965. Contudo, durante uma circuncisão, um acidente com um eletrocautério queimou todo o seu pênis. Os seus pais foram encaminhados para a Universidade Johns Hopkins, onde encontraram o Dr. John Money. Uma vez que não era possível restaurar a genitália masculina de David, a recomendação foi de que o menino fosse castrado e submetido a uma cirurgia de troca de sexo, seguindo-se de tratamento com estrogênio na puberdade, a fim de o transformar em uma menina. A recomendação do Dr. Money foi baseada em sua hipótese de que, ao nascer, os bebês seriam essencialmente neutros quanto ao gênero. As suas identidades como machos ou fêmeas seria determinada por suas subseqüentes experiências de vida e a identificação com sua anatomia. Encarando uma difícil decisão, os pais de David foram finalmente convencidos de que a cirurgia, combinada com uma criação como menina, daria à criança a melhor chance de uma vida normal.

Os relatos do Dr. Money acerca da vida de David após a sua transformação soam como se a criança tivesse apresentado uma boa adaptação e se tornado uma menina normal e feliz. Em publicações, o Dr. Money referia-se a “John” (João), que teria sido mudado com sucesso para “Joan” (Joana). O caso foi até divulgado pela imprensa popular, como se observa em um artigo de 1973, publicado na revista *Time*: “Este caso dramático. . . fornece fortes evidências. . . de que os padrões convencionais de comportamento masculino e feminino podem ser alterados. Ele também lança dúvidas sobre a teoria de que diferenças sexuais importantes, tanto psicológicas quanto anatômicas, sejam estabelecidas geneticamente na concepção de forma imutável”¹. Na época, estavam ocorrendo mudanças sociais dramáticas nos papéis de homens e de mulheres, e o sucesso de David como uma menina parecia confirmar que a sociedade criava a identidade de gênero tanto quanto, ou mais, que a biologia.

Infelizmente, relatos acompanhando a transformação que David sofrera mostram que essa transformação de gênero foi um desastre desde o início. De acordo com David e seu irmão gêmeo, o comportamento de David sempre foi muito mais semelhante ao de outros meninos que ao de meninas. David rebelava-se ao ter de usar roupas de meninas e ter de brincar com brinquedos característicos de meninas. Apesar da cirurgia estética e do doutrinamento como menina, ele, quando adulto, dizia que suspeitava ser um menino desde o segundo ano da escola e que se imaginava crescendo como um homem musculoso. Quando criança, David era provocado incessantemente e ficava isolado dos demais. David nada sabia da fracassada circuncisão e da subseqüente cirurgia, nem sobre o fato de que ele geneticamente era um homem. No entanto, conforme crescia, sentia-se mais atraído por garotas do que por garotos, e

expressava a sua opinião de que se sentia como um garoto enjaulado em um corpo de garota. Aos 14 anos, após ter recebido estrogênio por 2 anos, ele se parecia cada vez mais com uma menina, mas parou de viver como tal (Figura A). O seu pai finalmente contou o que havia acontecido quando ele era um bebê. David imediatamente pediu cirurgia e terapia hormonal para mudança de sexo. Por anos, David lidou com os esmagadores problemas emocionais resultantes de seu passado. Ele casou, adotou os filhos de sua esposa e trabalhou como zelador, uma atividade fisicamente exigente, em um frigorífico. Na década de 1990, David colaborou em um livro sobre a sua vida. Tragicamente, após numerosos eventos traumáticos, incluindo a morte de seu irmão gêmeo e o fim de seu casamento, David suicidou-se, em 2004, com 38 anos de idade.

As experiências de David Reimer demonstram que, em vez de apresentar neutralidade de gênero, ele tinha um “cérebro masculino” desde o início. Evidentemente, o seu gênero geneticamente determinado não pode ser suprimido, mesmo com a cirurgia de troca de sexo, a terapia hormonal ou uma educação feminilizante. Claramente, a identidade de gênero envolve uma complexa inter-relação entre genética, hormônios e experiências de vida.

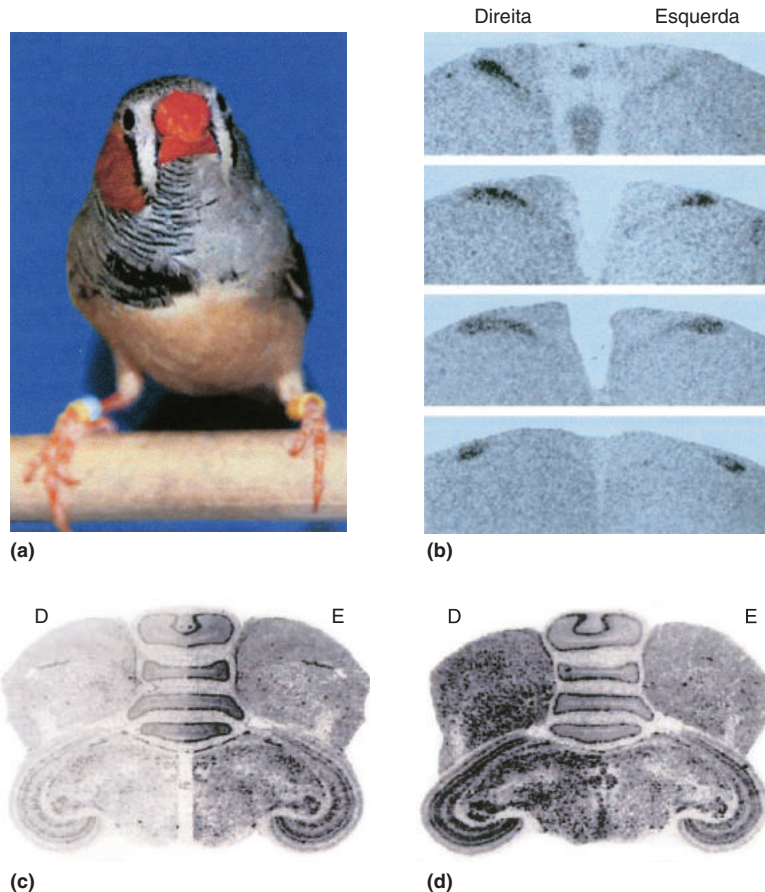


Figura A
David Reimer (aka John/Joan) e seu irmão gêmeo, Brian, logo após saberem a verdade acerca da infância de David. (Fonte: cortesia de Jane Reimer.)

¹*Time*, Jan. 8, 1973, p. 34.

► FIGURA 17.17

Análise do encéfalo de um mandarim ginandromórfico. (a) Esse pássaro apresenta plumagem de fêmea em seu lado esquerdo e plumagem de macho no lado direito. (b) O núcleo HVC (anteriormente hiperestriado ventral, *pars caudalis*) controla a ação de cantar. Ele é maior no lado direito, geneticamente masculino (porções escuras de neurônios marcados). (c) Um autorradiograma mostra a expressão de um gene normalmente expresso apenas em fêmeas, marcando apenas o lado esquerdo do encéfalo. (d) Um autorradiograma mostrando a expressão de um gene normalmente mais expresso em machos, que marca o lado direito do encéfalo mais do que o esquerdo. (Fonte: Arnold, 2004, Figura 4.)



mesmos hormônios circulantes, deveriam ser igualmente masculinos ou femininos, caso os hormônios fossem os únicos responsáveis pela diferenciação sexual. No entanto, as áreas do encéfalo responsáveis pelo canto (ver Quadro 17.2) eram masculinas no lado direito e femininas no lado esquerdo, sugerindo que uma diferente expressão gênica nas duas metades do encéfalo, e não os hormônios sexuais, é que levava aos dimorfismos no encéfalo. Em estudos relacionados em galinhas ginandromórficas, os pesquisadores descobriram que a maior parte das células no lado masculino do corpo apresentam cromossomos sexuais masculinos, e as células no outro lado do corpo têm cromossomos femininos, o resultado de uma mutação no início do desenvolvimento.

Recentemente, tentativas para descobrir efeitos genéticos diretos sobre a diferenciação sexual em mamíferos têm sido efetuadas. Em uma espécie na qual as formas de machos e de fêmeas não são notavelmente distintas como no mandarim, um ginandromorfo poderia não ser facilmente reconhecível. Eric Vilain e colaboradores da UCLA descobriram 51 genes que são expressos em níveis diferentes em encéfalos de machos e de fêmeas antes da formação das gônadas. A função desses genes ainda não é conhecida.

Além de influenciar a diferenciação sexual, os genes podem ter um papel em comportamentos sexuais surpreendentemente complexos. Algumas das mais importantes evidências vêm de estudos com a mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*. O macho faz a corte à fêmea com um conjunto de comportamentos sedutores, incluindo orientar-se em direção a ela e segui-la, cantar uma canção de corte e bater nela ligeiramente com suas pernas dianteiras antes de tentar acasalar. A fêmea escolhe se aceita ou rejeita os avanços do macho. Evidentemente, esses comportamentos são codificados geneticamente, pois os

machos sabem como fazer a corte, mesmo se nunca viram outras moscas nesse processo. Muitos genes podem desempenhar algum papel nos comportamentos de corte, mas parece haver um número bem pequeno de genes reguladores (genes que regulam a expressão de outros genes) que são críticos para isso. Por exemplo, o gene *fru* (diminutivo para *fruitless*, do inglês para infrutífero) pode ser essencial para os comportamentos de corte do macho. Nos machos, o gene *fru* é expresso em uma variedade de tipos celulares, levando ao desenvolvimento de um sistema nervoso central masculino. O SNC do macho desenvolve-se de modo que os comportamentos de corte ocorrem automaticamente. Em fêmeas sem a expressão do gene *fru*, um SNC completo também se desenvolve, mas seus circuitos são, de certo modo, distintos e, assim, são “construídos” nele comportamentos femininos. Se o gene *fru* está ausente em um macho, os comportamentos de corte dessa mosca são reduzidos de forma significativa ou nem sequer existem. Por sua vez, fêmeas nas quais se induz a expressão do gene *fru* mostram comportamentos de corte semelhantes aos dos machos e resistem à corte por eles.

Outro gene envolvido na diferenciação sexual é o *dsx* (para duplo sexo). O gene *dsx* desempenha um papel importante na diferenciação sexual do corpo (o desenvolvimento de genitais masculinos ou femininos) e também interage com o *fru* no controle da diferenciação sexual do SNC e na determinação de comportamentos sexuais específicos. No caso do gene *fru*, ou este gene é expresso (machos) ou não é (fêmeas). O gene *dsx* é diferente nesse aspecto, pois é expresso em ambos, machos e fêmeas, mas mecanismos de corte-junção alternativos levam à produção de proteínas distintas, específicas para machos ou para fêmeas. Um mistério que nos desafia e está ainda para ser explicado é como a estrutura do SNC influenciada pelos genes *fru* e *dsx* assegura comportamentos específicos para cada sexo.

Os Efeitos Ativadores dos Hormônios Sexuais

Muito tempo após os hormônios sexuais terem determinado a estrutura dos órgãos reprodutores, eles podem exercer efeitos ativadores no encéfalo. Esses efeitos variam em escala, desde modificações temporárias da organização encefálica até mudanças na estrutura dos neuritos. Nos homens, a testosterona apresenta uma interação de duas vias com o comportamento sexual. Por um lado, os níveis de testosterona aumentam em antecipação ao ato sexual ou mesmo ao fantasiar sobre ele. Por sua vez, níveis reduzidos de testosterona estão associados a uma diminuição no interesse sexual. Foi relatado que mulheres estão mais propensas a iniciar o ato sexual na fase do ciclo menstrual, em que os níveis de estradiol estão mais altos. Por mecanismos desconhecidos, os níveis hormonais, em ambos os sexos, influenciam o encéfalo e o interesse do indivíduo no comportamento sexual.

Mudanças Encefálicas Associadas ao Comportamento Materno e Paterno. Os padrões de comportamento sexual variam ao longo do tempo. Em algumas espécies, a reprodução ocorre apenas em determinada estação, e o acasalamento pode ocorrer apenas em uma fase específica daquela estação. Obviamente, as fêmeas de todas as espécies nutrem seus filhotes apenas após o nascimento e somente de forma temporária. Na maioria dos animais, mas não nos seres humanos, a atração sexual e a cópula ocorrem somente durante certas fases do ciclo estral. Mudanças no dimorfismo sexual do encéfalo são, às vezes, transitórias ou cíclicas, coincidindo com o comportamento sexual ao qual estão relacionadas.

No Capítulo 16, vimos que o apetite é controlado, em parte, pelos níveis sanguíneos do hormônio leptina, que é secretado por células do tecido adiposo: níveis mais altos de leptina modulam a atividade das células do hipotálamo

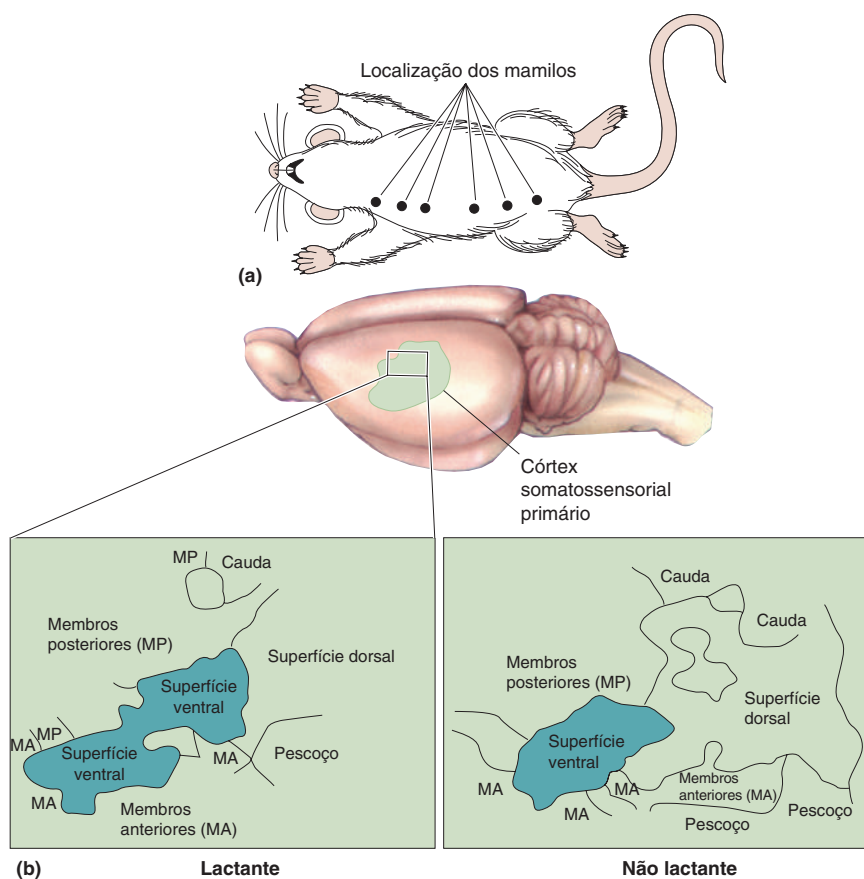
e suprimem o comportamento alimentar. Durante a gestação, a mãe precisa de uma quantidade maior de alimento para fornecer energia para o seu feto em crescimento e, de fato, o consumo alimentar aumenta no início da gestação. Consequentemente, a gordura corporal acumula-se, e os níveis de leptina aumentam. De modo paradoxal, os pesquisadores observaram, em ratos, que, embora os níveis de leptina aumentem durante a gestação, o apetite e a ingestão de alimento aumentam, em vez de diminuírem. Isso ocorre porque mudanças hormonais associadas à gestação levam à resistência à leptina no hipotálamo.

Um comportamento materno singular ocorre em ratos com a lactação e a amamentação. Nas ratas fêmeas, o córtex somatossensorial contém uma representação sensorial da pele ventral ao redor dos mamilos. Poucos dias após o início da amamentação, a estimulação tátil leva a um aumento significativo na representação da pele dessa região ventral (Figura 17.18) e a uma redução dos campos receptivos para metade de seu tamanho normal. Esse exemplo interessante de plasticidade do mapeamento somatossensorial (ver Capítulo 12) parece ser temporário, pois diversos meses após o desmame os campos receptivos voltam ao seu tamanho normal.

A lactação também parece levar a alterações no encéfalo que reforçam esse comportamento, que é crítico para a sobrevivência da prole de mamíferos. Todas as drogas que causam dependência, a despeito de seus efeitos farmacológicos e comportamentais bastante diferentes, parecem aumentar a influência da dopamina liberada por neurônios que se projetam da área tegmentar ventral (ATV) para o núcleo *accumbens* (NA) (ver Quadro 16.5). Está se tornando cada vez mais claro que uma variedade de comportamentos de dependência ou de comportamentos reforçados também modificam esse circuito ATV-NA. Em um estudo, varreduras usando IRMf de ratas fêmeas lactantes

► FIGURA 17.18

Efeito da lactação na representação sensorial no córtex. (a) Porção ventral da pele de uma rata que está amamentando seus filhotes, mostrando a localização dos mamilos ao longo do lado direito. (b) O encéfalo da rata e o córtex somatossensorial primário esquerdo, que contém um mapa da porção ventral da pele no lado direito (parte superior). A área selecionada pelo retângulo, em maior aumento abaixo, ilustra como a região cortical que percebe a parte ventral ao redor dos mamilos está aumentada na mãe lactante no período pós-parto (à esquerda), quando comparada com outra mãe não lactante, também no período pós-parto (à direita). Regiões do córtex somatossensorial relacionadas a outras regiões do corpo não foram afetadas pelo estado de lactação. (Fonte: adaptada de Xerri et al., 1994.)

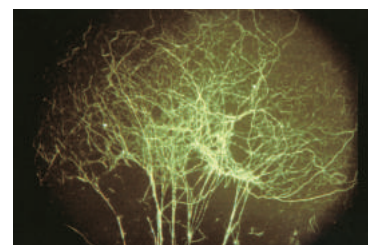


foram comparadas com IRMf de ratas virgens após uma injeção de cocaína. A ativação do encéfalo foi surpreendentemente similar em ambas, com especial ativação do NA. A hipótese é que, em ambos os casos, há estimulação do sistema dopaminérgico associado à recompensa e à dependência. A estimulação tátil que os filhotes exercem durante a amamentação pode tornar esse ato um comportamento reforçador para promover a formação do vínculo mãe-filhote e, em última análise, a sobrevivência dos filhotes.

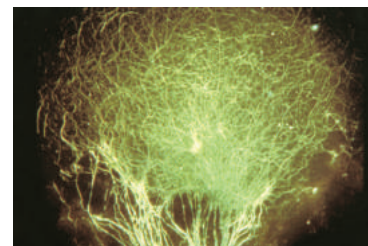
Embora os pais não experimentem as dramáticas alterações corporais associadas à gestação e à lactação, as suas interações com os bebês podem alterar profundamente os seus encéfalos. Uma evidência a esse respeito vem de um estudo no laboratório de Elizabeth Gould, na Universidade de Princeton, onde ela examinou encéfalos de saguis. Os saguis pais envolvem-se de modo incomum no cuidado dos filhotes; de fato, eles carregam os bebês por toda parte durante os primeiros meses de vida. Também se sabe que, em diversas espécies que apresentam córtex pré-frontal, essa parte do encéfalo está envolvida em comportamentos complexos, orientados para um objetivo. Está também bem estabelecido que o ambiente pode alterar os neurônios; por exemplo, a ramificação dendrítica e a densidade de espinhos são aumentadas quando os animais são criados em um ambiente enriquecido. Para verificar se a paternidade altera a estrutura encefálica, o grupo de Gould comparou o córtex pré-frontal de saguis pais com o de saguis que não eram pais, mas que faziam parte de um casal. Duas interessantes diferenças foram encontradas: a densidade de espinhos dendríticos nas células piramidais era significativamente maior nos pais, e parecia haver maior número de receptores para vasopressina nos espinhos. As consequências funcionais dessas mudanças não são conhecidas, mas essas alterações sugerem que os encéfalos de outras espécies que investem muito tempo cuidando de crianças, sejam machos ou fêmeas, possam também ser estruturalmente alterados pela experiência.

Efeitos do Estrogênio sobre a Função Neuronal, a Memória e a Doença. Os estrogênios apresentam efeitos ativadores poderosos sobre a estrutura e a função dos neurônios. Dentro de minutos após uma aplicação experimental, o estradiol altera a excitabilidade intrínseca dos neurônios em uma ampla variedade de áreas encefálicas. Por meio da modulação do fluxo de íons potássio, o estradiol despolariza alguns neurônios e os faz dispararem mais potenciais de ação. Um exemplo importante dos efeitos que o estrogênio pode apresentar na estrutura celular é mostrado na Figura 17.19. Dominique Toran-Allerand, na Universidade Columbia, descobriu que o tratamento com estradiol em tecidos retirados do hipotálamo de camundongos recém-nascidos determina um alto grau de crescimento neurítico. Outros estudos mostraram que o estradiol aumenta a viabilidade celular e a densidade de espinhos dendríticos. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que os estrogênios desempenhem um papel importante na formação dos circuitos neuronais durante o desenvolvimento do encéfalo.

Trabalhando na Universidade Rockefeller, Elizabeth Gould, Catherine Woolley, Bruce McEwen e colaboradores relataram um exemplo fascinante dos efeitos ativadores do estradiol. Eles contaram os espinhos dendríticos nos neurônios do hipocampo de ratas e descobriram que o número de espinhos flutuava dramaticamente durante o ciclo estral de 5 dias. A densidade de espinhos e os níveis de estradiol aumentavam juntos, e a injeção de estradiol também aumentava o número de espinhos em animais cujos níveis endógenos de estradiol estavam baixos (Figura 17.20). Uma vez que os espinhos são os principais sítios para as sinapses excitatórias nos dendritos (ver Capítulo 2), esses dados fornecem uma possível explicação para o fato de que a excitabilidade hipocampal também parece acompanhar o ciclo estral. Por exemplo, o hipocampo de animais



(a)



(b)

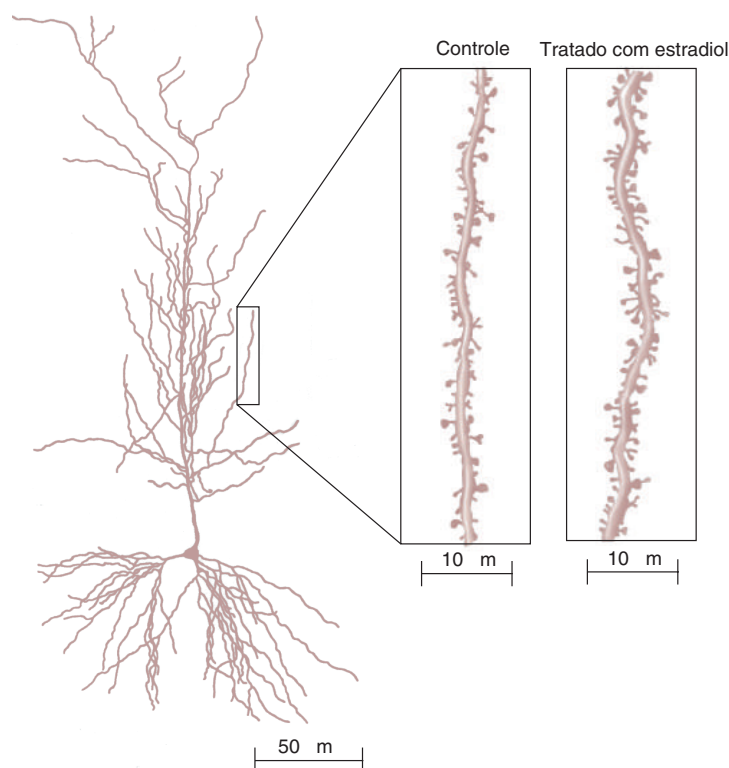
▲ FIGURA 17.19

Efeito dos estrogênios no crescimento de neuritos no hipotálamo.

No fundo de cada foto, está um fragmento de tecido hipotalâmico de um camundongo recém-nascido. **(a)** Sem a adição de estrogênio, um número relativamente pequeno de neuritos cresce a partir do tecido. **(b)** Com a adição de estrogênio, há um exuberante crescimento de neuritos. (Fonte: Toran-Allerand, 1980.)

► FIGURA 17.20

Um efeito ativador dos hormônios esteroides. O tratamento com estradiol causa um aumento no número de espinhos dendríticos nos neurônios hipocampais. (Fonte: adaptada de Woolley et al., 1997.)



experimentais pode apresentar atividade epiléptica mais facilmente quando os níveis de estrogênio aumentam (Figura 17.21). Observe que os níveis de estradiol e de progesterona apresentam picos na fase pró-estral (Figura 17.21a, b) e, nesse período, os limiares para convulsões são os mais baixos (Figura 17.21c). Woolley e McEwen demonstraram que é, de fato, o estradiol que desencadeia o aumento do número de espinhos dendríticos e que, à medida que os neurônios hipocampais desenvolvem mais espinhos, eles também passam a ter mais sinapses excitatórias.

Como o estradiol aumenta o número de espinhos e as sinapses excitatórias nos neurônios hipocampais? Embora os detalhes desse mecanismo não estejam bem esclarecidos, parece que o estradiol aumenta a capacidade de plasticidade sináptica no hipocampo de múltiplas maneiras. Na presença de estradiol, as respostas pós-sinápticas ao glutamato são maiores do que quando o estradiol está ausente. Como veremos no Capítulo 25, essas respostas aumentadas nas sinapses excitatórias determinam o aumento na eficácia dessas sinapses. O estradiol também pode alterar a função hipocampal, diminuindo a inibição sináptica. Esse hormônio faz algumas células inibitórias produzirem menos GABA, seu neurotransmissor, e, desse modo, a inibição sináptica torna-se menos efetiva. Uma menor inibição aumenta a atividade neural, complementando o efeito do estradiol nas sinapses excitatórias. Quando reunimos todas as peças, parece que o estradiol produz um hipocampo com sinapses inibitórias menos efetivas e sinapses excitatórias mais fortes, de modo a disparar um aumento no número de espinhos nas células piramidais.

Em ratos, o hipocampo é especialmente importante para a memória espacial e para a capacidade de orientação para andar em um ambiente, e diversos estudos demonstram que o estradiol aumenta a formação dessas memórias. Nesses experimentos, ratos foram treinados na exploração de um labirinto ou para lembrar de objetos ou lugares. Se o estradiol é administrado imediatamente antes

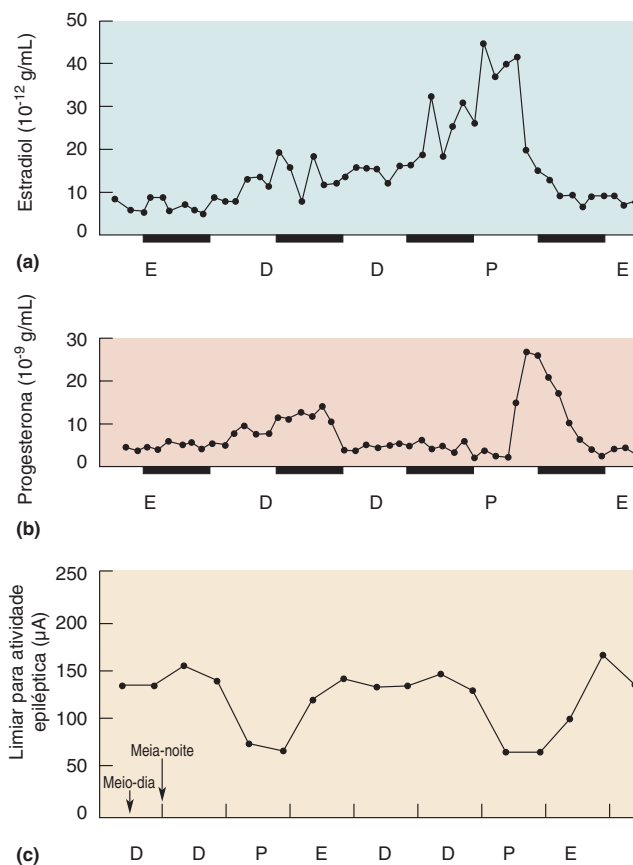


FIGURA 17.21

Flutuações nos níveis hormonais durante o ciclo estral e o limiar para atividade epiléptica no hipocampo.

Os níveis circulantes de (a) estradiol e de (b) progesterona variam durante o ciclo estral. Os níveis desses dois hormônios apresentam picos durante a fase de pró-estro. (c) O limiar (em termos de corrente estimuladora) para disparar uma crise no hipocampo de uma rata fêmea varia ao longo do ciclo estral e é mais baixo durante a fase de pró-estro. As fases do ciclo estral são: D (diestro), P (pró-estro), E (estro). (Fontes: partes a e b, Smith et al., 1975; parte c, Terasawa et al., 1968.)

do ou após o treino, há um aumento no desempenho dessas tarefas quando a memória é testada horas após. É interessante observar que esse aumento no desempenho provocado pela administração de estradiol não ocorre se o estrogênio for administrado 2 horas após o treino. Evidencia-se, assim, que os estrogênios podem facilitar a memória, mas devem estar presentes em períodos próximos à experiência de aprendizado.

Woolley observa que o pico no número de espinhos hipocámpais coincide com o pico de fertilidade no rato. Durante esse período, as fêmeas ativamente procuram parceiros, o que pode requerer uma habilidade aumentada para localização espacial, a qual poderia advir de um hipocampo mais excitável e repleto de receptores do tipo NMDA. Desse modo, o encéfalo da rata pode se ajustar finamente, durante um ciclo de 5 dias, a fim de se adequar à variação nas necessidades reprodutivas.

Tem sido relatado que o estradiol apresenta um efeito protetor sobre os neurônios, que pode ajudar a combater doenças. Em culturas neuronais, as células sobreviverão mais provavelmente a uma hipóxia, ao estresse oxidativo e à exposição a vários agentes neurotóxicos se estiverem expostas ao estradiol. Clinicamente, o estrogênio parece minimizar ou retardar o dano neural resultante de várias situações. Por exemplo, ele pode proteger contra acidentes vasculares encefálicos em seres humanos, embora o mecanismo não esteja bem esclarecido. Essa observação pode estar relacionada ao fato de que o tamoxifeno, um antagonista nos receptores para estrogênio e que frequentemente é utilizado no tratamento de câncer de mama, está associado ao aumento no risco de acidentes vasculares encefálicos em mulheres. A terapia de reposição com estrogênio parece ajudar no tratamento de certos distúrbios neurológicos. Pesquisadores têm observado que os níveis aumentados de hormônios sexuais durante a gestação estão associados a

uma redução na gravidade da esclerose múltipla, e há algumas evidências de que o estrogênio possa beneficiar mulheres com esclerose múltipla. Também parece que a terapia de reposição com estrogênio possa retardar o início da doença de Alzheimer e reduzir os tremores na doença de Parkinson. As ações dos estrogênios nessas doenças têm sido difíceis de precisar, em parte porque uma variedade de tipos celulares expressa receptores para estrogênio. De fato, evidências recentes sugerem que os benefícios do estrogênio podem se originar tanto de efeitos sobre os astrócitos quanto sobre os neurônios.

Orientação Sexual

Estima-se que cerca de 3 a 10% da população nos Estados Unidos seja homossexual. Considerando-se as diferenças de comportamento entre, por exemplo, homens homossexuais e heterossexuais, haverá diferenças na anatomia ou na fisiologia do encéfalo? Há uma base biológica para a orientação sexual? De certo modo, isso deve ser verdade, se acreditamos que todo comportamento se baseia na atividade encefálica. Não há, contudo, evidências de que a orientação sexual esteja relacionada aos efeitos ativadores dos hormônios em adultos. Por exemplo, a administração de androgênios ou estrogênios a adultos ou a remoção das gônadas não apresentam efeito sobre a orientação sexual. Como uma alternativa, talvez os encéfalos de indivíduos homossexuais e de heterossexuais sejam estruturalmente distintos devido a efeitos organizacionais.

Vimos anteriormente que, em animais, há dimorfismo sexual no hipotálamo anterior. Em ratos, o NSD (núcleo sexualmente dimórfico) na área pré-óptica do hipotálamo anterior é muito maior em machos do que em fêmeas. Após lesão cirúrgica dessa área encefálica, ratos machos passam mais tempo com machos sexualmente ativos do que com fêmeas sexualmente receptivas, uma reversão de suas preferências antes da cirurgia. Outra evidência sugestiva vem de estudos de carneiros selvagens das Montanhas Rochosas, nos quais os pesquisadores estimam que cerca de 8% da população masculina prefere montar outros machos, e não fêmeas. Descobriu-se que o NSD nesses machos tem cerca de metade do tamanho, quando comparado ao NSD de carneiros selvagens machos que preferem fêmeas. Assim, parece que o tamanho dos núcleos hipotalâmicos em alguns animais possa estar relacionado à preferência sexual. Infelizmente, a relação causal entre o tamanho do NSD e a orientação sexual não foi esclarecida.

Em seres humanos, o núcleo INAH-3 (um dos núcleos intersticiais do hipotálamo anterior) tem o dobro do tamanho em homens, quando comparado ao seu tamanho em mulheres, uma diferença que pode estar relacionada a comportamentos sexualmente dimórficos. Alguns estudos acerca dos INAH sugerem que há diferenças entre encéfalos de homossexuais e de heterossexuais que podem estar relacionadas à orientação sexual. Simon LeVay, então trabalhando no Instituto Salk, observou que o INAH-3 apresenta metade do tamanho em homens homossexuais, quando comparado com o de homens heterossexuais (Figura 17.22).

Em outras palavras, o INAH-3, em homens homossexuais, é semelhante, em tamanho, ao INAH-3 observado em mulheres. Se, por um lado, esse achado pode sugerir uma base biológica para a homossexualidade, é difícil interpretá-lo em termos do complexo comportamento humano. Além disso, estudos subsequentes nem sempre confirmaram uma correlação entre o tamanho do INAH-3 e a orientação sexual.

Outros estudos observaram que a comissura anterior e o núcleo supraquiasmático são maiores em homens homossexuais do que em homens heterossexuais. Um estudo relatou que o núcleo próprio da estria terminal é maior em homens do que em mulheres, e que transexuais de homens para mulheres apresentam o tamanho desse núcleo comparável ao das mulheres. Coletivamente, esses estudos oferecem a intrigante perspectiva de que aspectos complexos do comportamento sexual humano possam, em última análise, estar ligados a uma

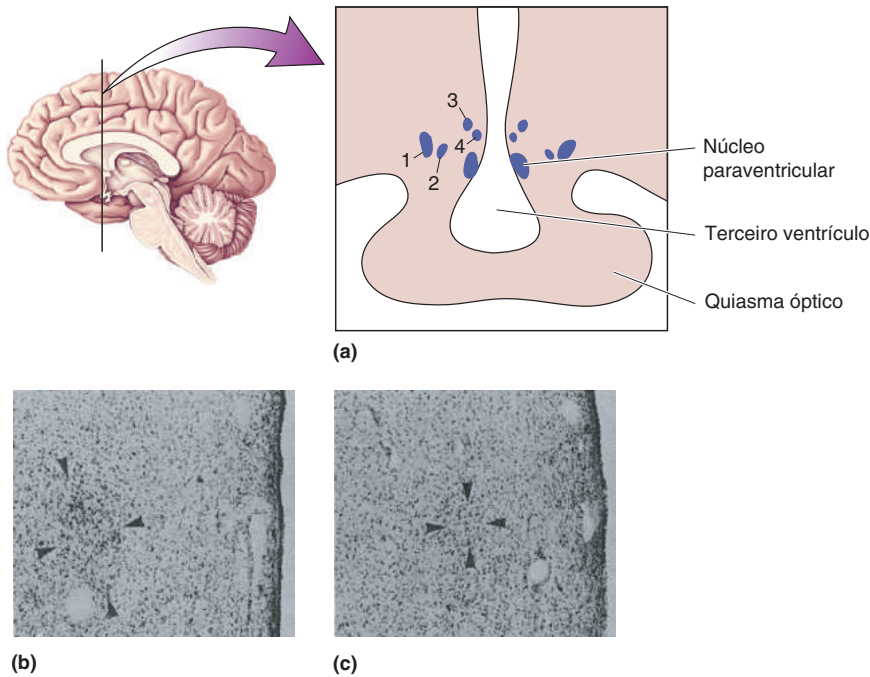


FIGURA 17.22

Localização e tamanho do INAH-3.

(a) A localização dos quatro núcleos ditos INAH no hipotálamo. Nas micrografias, setas indicam o INAH-3 em (b) um homem heterossexual e em (c) um homem homossexual. Neste último, o núcleo é menor, e as células, mais dispersas. (Fonte: fotomicrografias de LeVay, 1991, p. 1035.)

diferente organização encefálica. No entanto, as dificuldades envolvidas na comparação de encéfalos, assim como a história dos dimorfismos do sistema nervoso, sugerem que é aconselhável cautela até que se obtenha um consenso nas pesquisas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tema sexo e sistema nervoso é complicado pelas sutilezas dos mecanismos biológicos e culturais que determinam o comportamento sexual. Em seres humanos, especialmente, as diferenças anatômicas entre o sistema nervoso de homens e de mulheres não são imediatamente aparentes, e, de fato, muitos comportamentos humanos não são exclusivamente masculinos ou femininos. Embora existam pequenas diferenças no sistema nervoso entre os sexos, não está claro qualquer propósito adaptativo para o qual elas possam servir. E não se conhece, em caso algum, a base neurobiológica para as diferenças cognitivas entre os sexos.

No entanto, o imperativo biológico essencial – a procriação – demanda comportamentos específicos para cada sexo, pelo menos para o acasalamento e para a geração da prole. Para a maioria das estruturas concretamente sexuais (como os músculos e neurônios motores que controlam o pênis ou os aferentes sensoriais que inervam o clitóris), a identificação de alguns dos sistemas periféricos e espinhais envolvidos é mais fácil. O poderoso papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento sexual e no comportamento também está claro. No entanto, os aspectos mais complexos do comportamento sexual e dos sistemas encefálicos que os geram são ainda bastante misteriosos.

Neste capítulo, abordamos apenas alguns dos tópicos no estudo do encéfalo em relação ao sexo, e a maior parte das questões básicas continua esperando para ser respondida. A pesquisa científica sobre o sexo foi, por muito tempo, obstruída pela relutância da sociedade em falar abertamente sobre esse assunto, e, atualmente, as políticas sexuais ainda tendem a tumultuar o caminho da ciência. O comportamento sexual, porém, é uma característica definidora do ser humano, e a compreensão de sua base neural é um desafio que vale a pena.



PALAVRAS-CHAVE

Sexo e Gênero

identidade de gênero (p. 581)
genótipo (p. 581)
sexo genético (p. 581)
região determinante do sexo no cromossomo Y (SRY) (p. 582)

O Controle Hormonal do Sexo

androgênios (p. 584)
estrogênios (p. 584)
hormônio luteinizante (LH) (p. 585)

hormônio foliculestimulante (FSH) (p. 585)
gonadotrofinas (p. 585)
hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (p. 585)
ciclo menstrual (p. 586)
ciclo estral (p. 587)

As Bases Neurais dos Comportamentos Sexuais

poliginia (p. 590)
poliandria (p. 590)

monogamia (p. 590)

Por Que e Como Diferem os Encéfalos de Machos e de Fêmeas

dimorfismos sexuais (p. 596)
núcleo sexualmente dimórfico (NSD) (p. 597)
núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH) (p. 597)
efeito organizacional (p. 601)
efeito ativador (p. 601)
 α -fetoproteína (p. 601)



QUESTÕES PARA REVISÃO

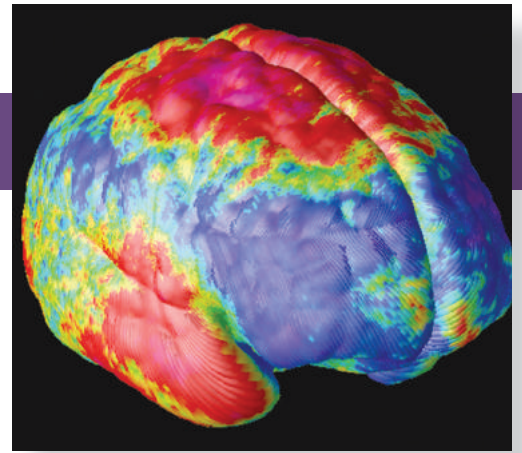
1. Suponha que você tenha sido capturado por alienígenas que chegaram a Terra para aprender acerca dos seres humanos. Esses alienígenas não têm diferentes sexos e estão curiosos acerca dos dois sexos nos seres humanos. Para ganhar a sua liberdade, você precisa dizer a eles como distinguir machos de fêmeas com segurança. Quais testes biológicos e/ou comportamentais você lhes recomendaria utilizar? Assegure-se de descrever quaisquer exceções que possam violar seus testes; você não quer que os alienígenas fiquem zangados!
2. A Figura 17.18 mostra uma observação interessante, mas ainda não explicada: no encéfalo de uma rata com filhotes, durante períodos de lactação, a área do córtex somatossensorial representando a pele ao redor dos mamilos se expande. Especule sobre um possível mecanismo para esse fenômeno. Sugira uma razão pela qual esta plasticidade neural possa ser vantajosa.
3. O estradiol é geralmente descrito como um hormônio sexual feminino, porém ele também tem um papel fundamental no desenvolvimento inicial do sistema nervoso do macho. Explique como isso ocorre e por que o sistema nervoso feminino não é igualmente afetado pelo estradiol durante a mesma fase do desenvolvimento.
4. Onde e como os hormônios esteroides podem influenciar os neurônios, atuando no nível celular?
5. Quais evidências apoiam a hipótese de que a diferenciação sexual do corpo e do encéfalo não é inteiramente dependente dos hormônios sexuais?
6. Suponha que um grupo de pesquisa recém relatou que um pequeno e obscuro núcleo no tronco encefálico, o núcleo X, é sexualmente dimórfico e essencial para certos comportamentos sexuais “unicamente masculinos”. Discuta os tipos de evidências que você necessitaria para aceitar essas afirmativas sobre (a) a existência de um dimorfismo, (b) as definições de comportamento exclusivamente masculino e (c) o envolvimento do núcleo X nesses comportamentos sexuais.



LEITURAS ADICIONAIS

- Arnold AP. 2004. Sex chromosomes and brain gender. *Nature Reviews Neuroscience* 5:701-708.
- Bartels A, Zeki S. 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage* 21:1155-1166.
- Colapinto J. 2001. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl*. New York: Harper Collins.
- De Boer A, van Buel EM, ter Horst GJ. 2012. Love is more than just a kiss: a neurobiological perspective on love and affection. *Neuroscience* 201:114-124.
- Hines M. 2011. Gender development and the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 34:69-88.
- Pfaus JG. 2009. Pathways of sexual desire. *Journal of Sexual Medicine* 6:1506-1533.
- Valente SM, LeVay S. 2003. *Human Sexuality*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Wooley CS. 2007. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47:657-680.
- Wu MV, Shah NM. 2011. Control of masculinization of the brain and behavior. *Current Opinion in Neurobiology* 21:116-123.
- Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z. 2011. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32:53-69.

Os Mecanismos da Emoção no Encéfalo



INTRODUÇÃO

PRIMEIRAS TEORIAS DA EMOÇÃO

A Teoria de James-Lange

A Teoria de Cannon-Bard

QUADRO 18.1 DE ESPECIAL INTERESSE: “Borboletas” no Estômago

Implicações da Emoção Inconsciente

O SISTEMA LÍMBICO

O Lobo Límbico de Broca

O Circuito de Papez

QUADRO 18.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Phineas Gage

Dificuldades com o Conceito de um Sistema Único para as Emoções

TEORIAS DA EMOÇÃO E REPRESENTAÇÕES NEURAIS

Teorias da Emoção Básica

Teorias Dimensionais da Emoção

O Que é uma Emoção?

QUADRO 18.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Conceitos e Nomes na Ciência de Todos os Dias, por Antonio Damasio

O MEDO E A AMÍGDALA

A Síndrome de Klüver-Bucy

A Anatomia da Amígdala

Efeitos da Estimulação e de Lesões da Amígdala

Um Circuito Neural para o Medo Aprendido

RAIVA E AGRESSIVIDADE

A Amígdala e a Agressividade

Cirurgia para Reduzir a Agressividade em Seres Humanos

QUADRO 18.4 DE ESPECIAL INTERESSE: A Lobotomia Frontal

Componentes Neurais da Raiva e da Agressividade Além da Amígdala

Raiva, Agressividade e o Hipotálamo

O Mesencéfalo e a Agressividade

Regulação Serotoninérgica da Raiva e da Agressividade

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Para valorizar o significado das emoções, tente imaginar a vida sem elas. Em vez dos altos e baixos diários que todos experimentamos, a vida provavelmente nos pareceria uma grande planície vazia de existência, com pouco significado. As experiências emocionais são uma grande parte do ser humano. Em livros e filmes, alienígenas e robôs podem ter uma aparência igual à de pessoas, mas, em geral, parecem não humanos simplesmente porque não mostram ter emoções.

As **neurociências afetivas** investigam as bases neurais da emoção e do humor. Neste capítulo, estudaremos a emoção. Os transtornos do afeto, também conhecidos como transtornos do humor, serão discutidos no Capítulo 22. Você talvez esteja imaginando como podemos estudar algo tão efêmero quanto os sentimentos de alguém. Quando estudamos um sistema sensorial, em contrapartida, você pode apresentar um estímulo e buscar os neurônios que respondem a ele. Você pode manipular o estímulo para determinar quais de seus atributos (intensidade luminosa, frequência do som, etc.) evocam mais facilmente uma resposta. Não podemos, porém, estudar tão diretamente as emoções em animais que não podem nos relatar as suas sensações subjetivas. Assim, o que observamos são comportamentos que supomos que sejam expressões de emoções internas. Devemos ser cuidadosos ao distinguir entre *experiência* emocional (sentimentos) e *expressão* emocional. Aquilo que sabemos sobre os mecanismos da emoção no encéfalo provém de uma síntese de estudos realizados em animais e em seres humanos. Em animais, a atividade encefálica e os efeitos de lesões no encéfalo sobre o comportamento foram observados e interpretados no contexto de emoções, embora não possamos determinar os sentimentos dos animais. Alguns estudos em seres humanos têm examinado a atividade encefálica associada a experiências emocionais e, em outros estudos, ao reconhecimento de emoções.

Ainda não estamos no estágio em que possamos mapear um sistema emocional da mesma maneira que os sistemas sensoriais têm sido delineados. De fato, veremos que as ideias iniciais acerca de um único sistema emocional ou múltiplos sistemas envolvendo áreas encefálicas dedicadas a determinadas emoções foram substituídas por teorias nas quais as emoções são baseadas em redes de atividade encefálica distribuída.

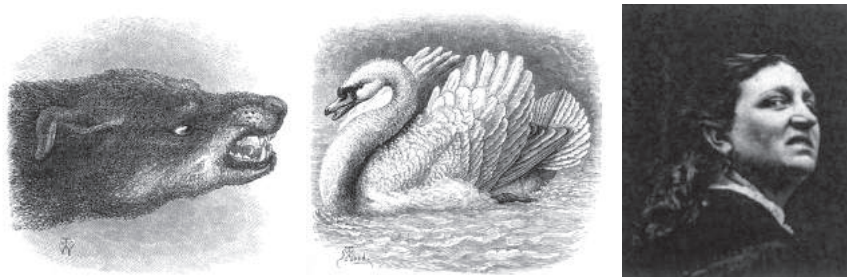
PRIMEIRAS TEORIAS DA EMOÇÃO

Emoções – amor, ódio, felicidade, tristeza, medo, ansiedade, e assim por diante – são sentimentos que todos experimentamos em um momento ou em outro. Entretanto, o que define precisamente esses sentimentos? Serão sinais sensoriais de nosso corpo, padrões difusos de atividade em nosso córtex, ou algo mais?

No século XIX, diversos cientistas altamente respeitados, incluindo Darwin e Freud, ponderaram acerca do papel do encéfalo na expressão das emoções (Figura 18.1). Essa pesquisa inicial foi baseada no estudo cuidadoso da expressão

► FIGURA 18.1

Expressões de raiva em animais e em seres humanos. Estes desenhos são do livro *As Expressões das Emoções no Homem e nos Animais*, de Darwin, e foram utilizados para apoiar a sua ideia de que há emoções básicas universais. Darwin realizou um dos primeiros estudos extensos sobre a expressão da emoção. Reproduzida, com permissão, de John van Wyhe, ed. 2002. *The Complete Work of Charles Darwin Online*. (<http://darwin-online.org.uk/>)



emocional em animais e em seres humanos e na experiência emocional em seres humanos. Pode parecer apenas bom senso para muitos hoje, mas Darwin fez observações importantes, considerando que pessoas em diferentes culturas experimentam as mesmas emoções e que os animais parecem expressar algumas das mesmas emoções que os seres humanos expressam. Posteriormente, nos séculos XIX e XX, cientistas desenvolveram teorias para as bases fisiológicas da emoção e para a relação entre expressão e experiência emocional.

A Teoria de James-Lange

Uma das primeiras teorias bem articuladas acerca da emoção foi proposta, em 1884, pelo renomado psicólogo e filósofo norte-americano, William James. Ideias semelhantes foram propostas pelo psicólogo dinamarquês Carl Lange. Essa teoria, comumente chamada de **teoria de James-Lange** da emoção, propôs que experimentamos a emoção *em resposta a* alterações fisiológicas em nosso organismo. Para compreender por que muitos contemporâneos de James e Lange consideraram essa ideia contraintuitiva, considere um exemplo.

Suponha que você acorde em uma manhã e encontre uma aranha que parece malévola pendurada em uma teia sobre a sua cama. Se você, como muitas outras pessoas, tem aracnofobia, então poderá experimentar uma resposta de luta ou fuga, que envolve mudanças na frequência cardíaca, no tônus muscular e na função pulmonar (ver Capítulo 15). De acordo com a teoria de James-Lange, o seu sistema visual envia uma imagem da aranha para o seu encéfalo, que responde enviando comandos ao sistema nervoso somático e ao sistema nervoso visceral – simpático/parassimpático/entérico –, os quais alteram funções em músculos e órgãos diversos. Essas respostas do corpo são consequência direta da entrada sensorial, sem um componente emocional. A emoção que você experimenta consiste em seus sentimentos, que resultam de alterações em seu corpo. Em outras palavras, você não pula para fora da cama em resposta ao medo que sente, você, na verdade, sente medo porque tomou consciência de seu coração disparando e da tensão em seus músculos. Isso pode parecer o contrário do esperado para muitas pessoas hoje, como também pareceu para muitos contemporâneos de James e Lange. Até essa teoria ser proposta, a concepção comum era de que uma emoção é evocada por uma situação, e o corpo muda em resposta à emoção: você fica amedrontado quando vê uma aranha e, então, o seu corpo reage. A teoria de James-Lange postula exatamente o oposto.

Consideremos um dos bem elaborados experimentos sugeridos por James. Suponha que você está fervendo de raiva por causa de algo que recém aconteceu. Tente remover todas as alterações fisiológicas associadas à emoção. O seu coração que batia forte, se acalma, os seus músculos tensos relaxam e a sua face irritada torna-se calma. Como James disse, é difícil imaginar como manter a raiva na ausência de qualquer uma dessas respostas fisiológicas.

Mesmo se for verdade que a emoção ocorre em resposta a mudanças no estado fisiológico do corpo, isso não significa que a emoção não possa ser sentida na ausência de sinais fisiológicos óbvios (uma observação com a qual mesmo James e Lange concordariam). Contudo, para emoções fortes, que são geralmente associadas a mudanças físicas, a teoria de James-Lange diz que não é a emoção que causa as alterações corporais, mas, sim, que as alterações corporais causam a emoção.

A Teoria de Cannon-Bard

Embora a teoria de James-Lange tenha se tornado popular no início do século XX, ela logo foi contestada. Em 1927, o fisiologista norte-americano Walter Cannon publicou um artigo em que fazia várias críticas convincentes à teoria de James-Lange, e propunha uma nova teoria. A teoria de Cannon foi modificada por Philip Bard e tornou-se conhecida como a **teoria de Cannon-Bard** da

emoção. Ela propõe que a experiência emocional pode ocorrer independentemente da expressão emocional.

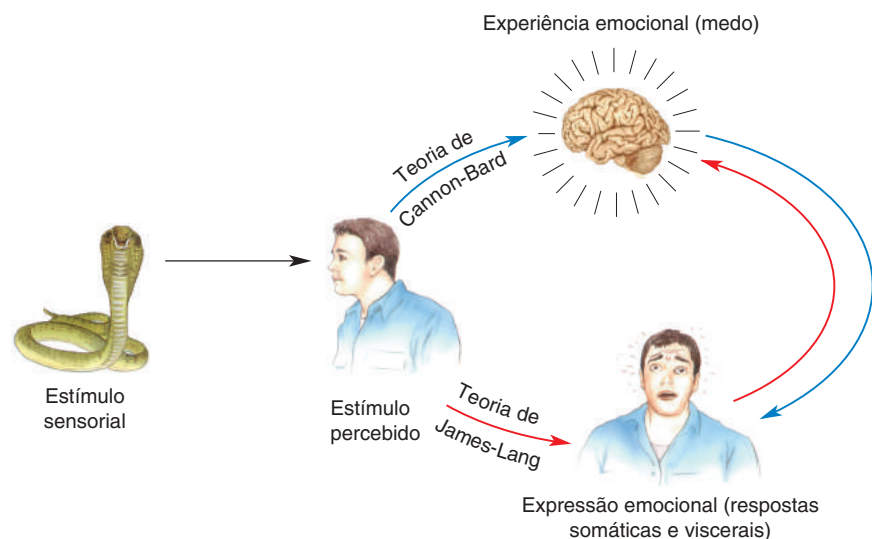
Um dos argumentos de Cannon contra a teoria de James-Lange era de que as emoções podem ser experimentadas mesmo quando mudanças fisiológicas não podem ser sentidas. Para apoiar essa hipótese, ele descreveu os casos de animais, estudados por ele e por outros, após transecção da medula espinhal. Essa cirurgia elimina as sensações do organismo abaixo do nível do corte, mas não parece abolir emoções. Na medida do possível, preservando apenas o controle muscular da porção superior do corpo ou da cabeça, os animais ainda exibiam sinais de emoções. De forma semelhante, Cannon observou casos humanos em que uma transecção de medula não diminuía a emoção. Se a experiência emocional ocorre quando o encéfalo sente mudanças fisiológicas no organismo, conforme propõe a teoria de James-Lange, então a eliminação das sensações deveria, também, eliminar as emoções, e esse não parecia ser o caso.

Uma segunda observação de Cannon, que sugere inconsistência com a teoria de James-Lange, é de que não há correlação confiável entre a experiência emocional e o estado fisiológico do organismo. Por exemplo, o medo é acompanhado por um aumento da frequência cardíaca, uma inibição da digestão e um aumento da sudorese. Entretanto, essas mesmas mudanças fisiológicas acompanham outras emoções, como raiva, e mesmo condições patológicas não emocionais, como a febre. Como pode o medo ser uma consequência de mudanças fisiológicas, quando essas mesmas mudanças estão associadas a outros estados além do medo?

A nova teoria de Cannon focou a ideia de que o tálamo teria um papel especial nas sensações emocionais. Nessa teoria, a entrada sensorial é recebida pelo córtex cerebral, que, por sua vez, ativa certas mudanças no organismo. No entanto, de acordo com Cannon, esse circuito neural de estímulo-resposta, em si, é desprovido de emoção. As emoções são produzidas quando sinais alcançam o tálamo, seja diretamente, a partir dos receptores sensoriais, seja por estímulos corticais descendentes. Em outras palavras, o caráter da emoção é determinado pelo padrão de ativação do tálamo, independentemente da resposta fisiológica à entrada sensorial. Um exemplo pode esclarecer a diferença entre esta teoria e aquela de James-Lange. De acordo com James e Lange, você sente tristeza quando sente que está chorando; se você pudesse evitar chorar, a tristeza se iria também. Na teoria de Cannon, você não precisa chorar para estar triste: basta, apenas, que ocorra a ativação apropriada do seu tálamo em resposta à situação. As teorias da emoção de James-Lange e de Cannon-Bard são comparadas na Figura 18.2.

► FIGURA 18.2

Uma comparação das teorias de James-Lange e de Cannon-Bard para a emoção. Na teoria de James-Lange (setas vermelhas), o homem percebe um animal ameaçador e reage. Quando ele sente as respostas de seu corpo à situação, fica amedrontado. Na teoria de Cannon-Bard (setas azuis), o estímulo ameaçador leva primeiro à sensação de medo, e, então, ocorre a reação.



Muitas teorias da emoção foram propostas desde os tempos das teorias de James-Lange e de Cannon-Bard. Trabalhos subsequentes demonstraram que cada uma das velhas teorias tinha méritos, assim como tinha falhas. Por exemplo, ao contrário das previsões de Cannon, tem sido demonstrado que medo e raiva estão associados a respostas fisiológicas distintas, embora ambos ativem basicamente o sistema nervoso simpático, divisão do SNV. Embora isso não prove que essas emoções resultem de respostas fisiológicas distintas, as respostas pelo menos são diferentes (Quadro 18.1). Alguns estudos mostram também que, de certo modo, podemos ter consciência da função “visceral”* de nosso corpo (denominada interocepção consciente), que é um componente-chave para a teoria de James-Lange. Por exemplo, foi demonstrado que as pessoas são capazes de julgar as suas frequências cardíacas, e um aumento na atividade de certas áreas encefálicas é observado durante a realização dessa tarefa.

Outro desafio interessante à teoria de Cannon-Bard, trazido por estudos posteriores, é que a emoção é, algumas vezes, afetada por lesão da medula espinhal. Em um estudo com homens adultos lesionados na medula, encontrou-se uma correlação entre a extensão da perda sensorial e as diminuições relatadas nas experiências emocionais, embora outros estudos de indivíduos com lesão espinhal nem sempre encontrem semelhante correlação. Aqui, examinaremos teorias mais recentes para a emoção no contexto de resultados experimentais que sugerem quais as estruturas encefálicas envolvidas na experiência e na expressão da emoção.

Implicações da Emoção Inconsciente

Embora os achados possam ser contraintuitivos, alguns estudos sugerem que as aferências sensoriais podem ter efeitos emocionais sobre o encéfalo sem que o percebamos conscientemente. Diversos experimentos relacionados foram realizados por Arne Öhman, Ray Dolan e colaboradores, na Suécia e na Inglaterra. Eles demonstraram, inicialmente, que se um rosto expressando raiva é mostrado brevemente, seguido rapidamente por uma face desprovida de emoções, os participantes relatam ter visto apenas a face desprovida de emoções. Diz-se que a face zangada tem sua percepção “mascarada”, e a face sem expressão é o estímulo que efetua o mascaramento.

Em um experimento, foram mostradas aos participantes várias faces, sem estímulos que efetuassem o mascaramento, e cada vez que uma face zangada era mostrada, os participantes recebiam um leve choque elétrico em um dedo. Após tal condicionamento aversivo, os participantes demonstravam atividade neurovegetativa alterada, como aumento na condutância da pele (palmas suadas), quando faces zangadas eram mostradas novamente. Os pesquisadores estavam interessados no que ocorreria quando faces zangadas fossem ocasionalmente mostradas após o condicionamento, mas mascaradas, isto é, com a reintrodução do estímulo que efetua o mascaramento. Surpreendentemente, quando as faces zangadas eram mostradas, os participantes apresentavam uma resposta neurovegetativa (aumento da condutância da pele), mesmo que não estivessem conscientes da face zangada. Esses achados indicam que os participantes respondiam às expressões de raiva da face que representava o estímulo aversivo, mesmo que não estivessem conscientes de terem percebido o estímulo. O conceito de uma **emoção inconsciente** baseia-se nessa observação.

Em um segundo experimento, foram mostradas faces de indivíduos raivosos aos participantes ao mesmo tempo em que era emitido um som alto e

*N. de T. Neste livro optamos por usar a expressão “visceral” no lugar do errôneo “autônomo” – e, portanto, SNV em vez de SNA, sigla já utilizada nas traduções anteriores; quando nos referirmos apenas a uma de suas subdivisões, empregaremos nomenclatura mais restrita, por exemplo, “sistema nervoso simpático” (para mais detalhes, leia a nota na página 531 do Capítulo 15).



QUADRO 18.1 DE ESPECIAL INTERESSE

“Borboletas” no Estômago

A linguagem humana tem formas animadas e vibrantes de descrever as experiências emocionais. Se alguém hesita antes de fazer *bungee jumping* e saltar de uma ponte alta, descrevemos esse medo dizendo que a pessoa sente “frio na barriga”. No outro extremo do espectro de temperatura, uma pessoa que facilmente fica zangada ou raivosa é descrita como “cabeça quente”. Você fica nervoso antes de sair com um novo alguém? Você pode estar experimentando “borboletas no estômago”. Esses termos descritivos são divertidos, mas terão alguma relação com a experiência fisiológica da emoção?

Um estudo intrigante, conduzido por cientistas da Universidade de Aalto, na Finlândia, sugere que as emoções básicas e algumas outras emoções podem, de fato, estar associadas com mapeamentos singulares de alterações sensoriais espalhadas no corpo. Essa conclusão foi obtida com base em testes *online* realizados em mais de 700 pessoas na Finlândia, na Suécia e em Taiwan. A fim de estabelecer quais partes do corpo os indivíduos sentiam estar afetadas por uma emoção, os cientistas pediram aos participantes que colorissem um mapa do corpo usando cores quentes quando sentissem que alguma emoção tornava o corpo mais ativo, e cores frias quando sentissem o corpo menos ativo. Mapas de emoções foram feitos em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo palavras com conteúdo emocional, fotos de expressões faciais emocionais, experiências emocionais vividas com histórias curtas e cenas emocionais em filmes. A expectativa era de que, ao estudar participantes de diferen-

tes culturas e linguagens, experiências emocionais universais pudessem ser mapeadas, distinguindo-as de estereótipos culturais.

A figura mostra mapas do que se presume ser a atividade corporal média, estabelecida ao longo de várias observações em diferentes pessoas. O vermelho e o amarelo indicam atividade elevada, e o azul representa atividade reduzida, em relação a um estado neutro (em preto). Alguns traços, como atividade elevada na cabeça e no peito (por aumento das frequências cardíaca e respiratória?), foram comuns para múltiplas emoções. Outras características foram mais singulares. A felicidade foi incomum pelo fato de que todo o corpo mostrava aumento de atividade, e a tristeza mostrou uma singular redução de atividade nas extremidades. O mapa corporal para o desgosto apresentou uma estranha elevação na atividade ao redor do tracto digestório e da garganta (um reflexo de vômito?). O que representam esses mapas coloridos? Podemos apenas especular, mas talvez estejam relacionados a padrões de sensações e ativação do sistema visceral. Obviamente, devemos ser cautelosos ao interpretar os mapas, mas é intrigante que os diferentes mapas emocionais são distintos e, de certo modo, isso ocorre mesmo para emoções não consideradas “básicas”. Também é interessante o achado de que os mapas emocionais são similares entre culturas. Embora não possamos tirar uma foto das borboletas no estômago, esses achados são consistentes com a ideia de Darwin de que pelo menos algumas emoções são experiências ímpares e universais ao longo das diferentes culturas.

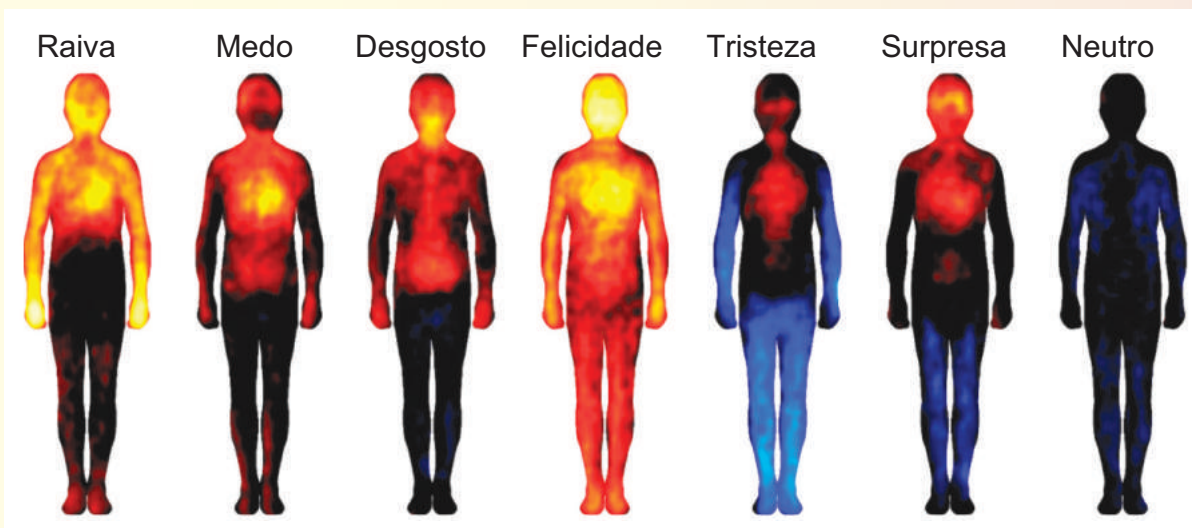
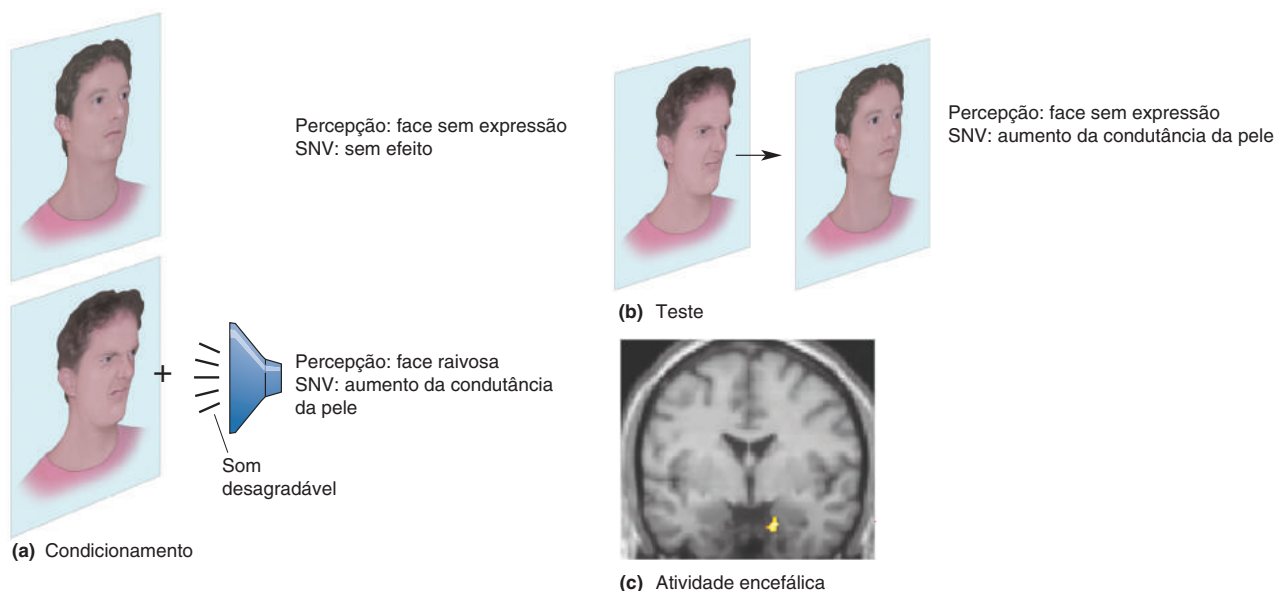


Figura A

Mapas coloridos de seis emoções básicas. As estimativas de ativação do corpo variam de baixa (em azul) à alta (em amarelo). (Fonte: adaptada de Nummenmaa L, Glerean E, Hari R, Hietanen JK. 2014. Mapas corporais das emoções. *Proceedings of the National Academy of Science* 111: 646-651, Figura 1.)



▲ FIGURA 18.3

Atividade encefálica emocional inconsciente. (a) Participantes humanos foram condicionados utilizando-se fotografias de faces sem expressão e de faces raivosas. Os participantes respondiam à face raivosa, pareada com um som alto e desagradável, com aumento na atividade simpática (condutância da pele). (b) Na fase de teste, uma face raivosa era mostrada brevemente, seguindo-se imediatamente uma face desprovida de expressão. Os participantes relataram ter visto apenas a face sem expressão, mas um aumento na condutância da pele ainda ocorria. (c) Apesar do fato de que a face raivosa não era percebida na fase de teste, ocorria ativação da amígdala (em vermelho e amarelo) apenas quando o estímulo (face sem expressão) era precedido pela face raivosa (Fonte: Morris, Öhman e Dolan, 1998.)

desagradável, ou sem esse som (Figura 18.3). Como antes, os participantes não percebiam as faces raivosas quando um estímulo para as mascarar era apresentado. Ainda assim, medidas da condutância da pele mostraram que os participantes respondiam às faces raivosas que haviam sido pareadas com o som. Além disso, imageamento usando tomografia por emissão de pósitrons (TEP) foi utilizado para registrar a atividade encefálica enquanto as fotos eram apresentadas. As imagens do encéfalo mostram que as faces zangadas, condicionadas a serem desagradáveis, evocavam uma maior atividade no encéfalo em certo local, a amígdala. Teremos mais a dizer sobre a amígdala posteriormente neste capítulo. Por enquanto, um ponto importante a ser lembrado é que as medidas, tanto de respostas neurovegetativas quanto da atividade da amígdala, correlacionam-se à apresentação de faces zangadas condicionadas a serem desagradáveis, apesar do fato de essas faces não serem percebidas.

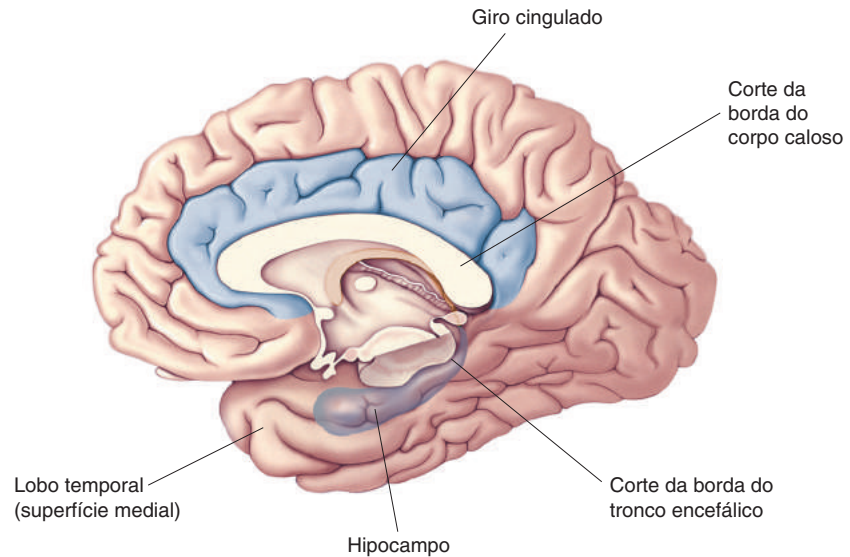
Se sinais sensoriais podem apresentar impacto emocional no encéfalo sem estarmos cientes deles, isso parece descartar teorias nas quais a experiência emocional é um pré-requisito para a expressão da emoção. No entanto, mesmo aceitando essa conclusão, há muitas maneiras possíveis para o encéfalo processar informação emocional. Consideraremos agora as vias que ligam, no encéfalo, as sensações (sinais de entrada) às respostas comportamentais (sinais de saída) que caracterizam a experiência emocional. No restante deste capítulo, veremos que diferentes emoções podem depender de distintos circuitos neurais, mas algumas partes do encéfalo são importantes para múltiplas emoções.

O SISTEMA LÍMBICO

Em capítulos anteriores, discutimos como a informação sensorial proveniente de receptores periféricos é processada ao longo de vias claramente definidas e

► FIGURA 18.4

O lobo límbico. Broca definiu o lobo límbico como as estruturas que formam um anel ao redor do tronco encefálico e do corpo caloso, nas paredes mediais do encéfalo. As principais estruturas do lobo límbico assinaladas aqui são o giro cingulado, o córtex temporal medial e o hipocampo. O tronco encefálico foi removido na figura para que a superfície medial do lobo temporal fosse visível.



anatomicamente distintas que seguem para o neocórtex. Os componentes de uma via constituem coletivamente um *sistema*. Por exemplo, neurônios localizados na retina, no núcleo geniculado lateral (NGL) e no córtex estriado trabalham juntos para servir à visão, de forma que dizemos que eles são parte do sistema visual. Há, nesse sentido, um sistema responsável pela experiência das emoções? Desde cerca de 1930, alguns cientistas têm argumentado que há, e tal sistema veio a ser conhecido como sistema límbico. Discutiremos brevemente as dificuldades de se tentar definir um sistema único para a emoção. Inicialmente, porém, examinaremos a origem do conceito de sistema límbico.

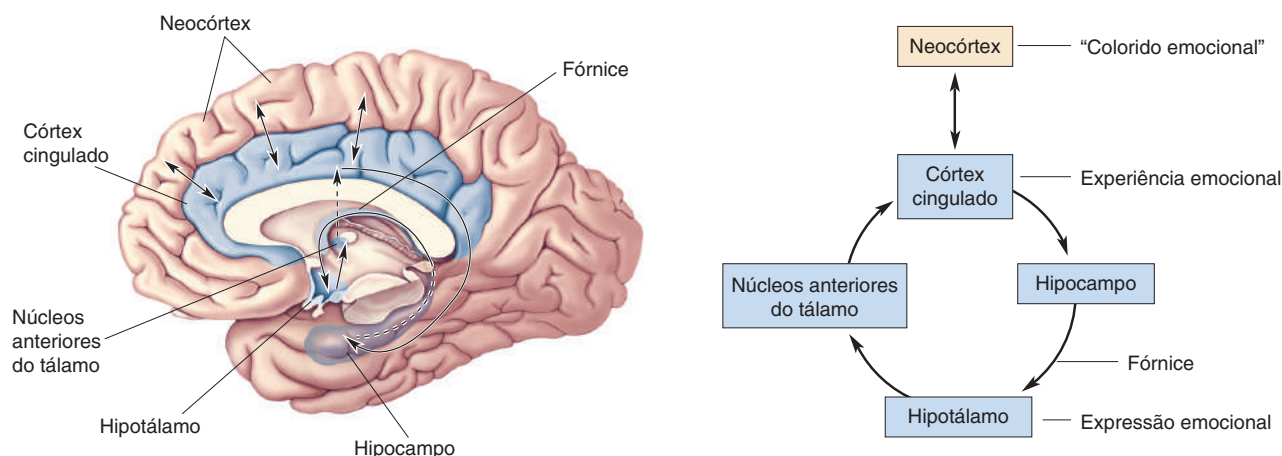
O Lobo Límbico de Broca

Em um artigo publicado em 1878, o neurologista francês Paul Broca observou que todos os mamíferos possuem, na superfície medial do cérebro, um grupo de áreas corticais que são bastante distintas do córtex circundante. Utilizando a palavra latina para “borda” (*limbus*), Broca designou essa coleção de áreas corticais como **lobo límbico**, uma vez que elas formam um anel, ou borda, ao redor do tronco encefálico (Figura 18.4). De acordo com essa definição, o lobo límbico é constituído por córtex ao redor do corpo caloso (principalmente o giro cingulado), córtex na superfície medial do lobo temporal e hipocampo. Broca não escreveu sobre a importância dessas estruturas para a emoção, e, por algum tempo, pensou-se que estivessem envolvidas primariamente com o olfato. A palavra *límbico*, contudo, e as estruturas no lobo límbico de Broca foram, após, associadas fortemente à emoção.

O Circuito de Papez

Por volta da década de 1930, evidências sugeriram que algumas estruturas límbicas estivessem envolvidas na emoção. Refletindo a respeito de trabalhos anteriores de Cannon, Bard e outros, o neurologista norte-americano James Papez propôs que houvesse, na parede medial do encéfalo, um “sistema da emoção”, que ligaria o córtex ao hipotálamo. A Figura 18.5 mostra o grupo de estruturas que veio a ser chamado de **circuito de Papez**. Cada estrutura está conectada à outra por algum importante tracto axonal.

Papez acreditava, como muitos cientistas hoje, que o córtex estivesse criticamente envolvido com a experiência emocional. Algumas vezes, lesões em certas



▲ FIGURA 18.5

O circuito de Papez. Papez acreditava que a experiência da emoção era determinada pela atividade no córtex cingulado e, menos diretamente, em outras áreas corticais. Acreditava-se que a expressão emocional fosse governada pelo hipotálamo. O córtex cingulado projeta-se para o hipocampo, e o hipocampo projeta-se para o hipotálamo através do feixe de axônios, chamado de fórnice. Os efeitos do hipotálamo atingem o córtex através de uma estação retransmissora nos núcleos talâmicos anteriores.

áreas corticais promovem mudanças profundas na expressão emocional com poucas mudanças na percepção ou na inteligência (Quadro 18.2). Além disso, tumores próximos ao córtex cingulado estão associados a certas perturbações emocionais, incluindo medo, irritabilidade e depressão. Papez propôs que a atividade evocada em outras áreas neocorticais por projeções do córtex cingulado adiciona “colorido emocional” a nossas experiências.

Vimos, no Capítulo 15, que o hipotálamo integra as ações do sistema nervoso visceral (SNV). No circuito de Papez, o hipotálamo governa a expressão comportamental da emoção. O hipotálamo e o neocórtex estão arranjados de forma que um pode influenciar o outro, ligando, assim, a expressão e a experiência da emoção. No circuito, o córtex cingulado afeta o hipotálamo por meio do hipocampo e do fórnice (o grande feixe de axônios que deixa o hipocampo), ao passo que o hipotálamo afeta o córtex cingulado por meio do tálamo anterior. O fato de que a comunicação entre o córtex e o hipotálamo é bidirecional significa que o circuito de Papez é compatível com ambas as teorias da emoção, a de James-Lange e a de Cannon-Bard.

Apesar de os estudos anatômicos demonstrarem que os componentes do circuito de Papez estão interconectados, conforme Papez havia proposto, havia apenas evidências sugestivas de que cada uma dessas estruturas estivesse envolvida na emoção. Uma razão pela qual Papez imaginou que o hipocampo estivesse envolvido com a emoção é o fato de que ele é afetado pelo vírus da raiva. Uma indicação de infecção pelo vírus da raiva, e uma ferramenta no seu diagnóstico, é a presença de corpos citoplasmáticos anormais nos neurônios, sobretudo no hipocampo. Uma vez que a raiva se caracteriza por uma hiper-responsividade emocional, como medo ou agressividade exagerados, Papez propôs que o hipocampo deveria estar normalmente envolvido na experiência emocional. Embora houvesse pouca evidência em relação ao papel do tálamo anterior, outros relatos clínicos da época consideravam que lesões dessa área levavam a aparentes perturbações emocionais, como o riso ou o choro espontâneos.

Você talvez tenha percebido a correlação entre os elementos que compõem tanto o circuito de Papez quanto o lobo límbico de Broca. Por causa de sua similaridade, o grupo de estruturas no circuito de Papez é frequentemente



QUADRO 18.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Phineas Gage

Lesões encefálicas podem, às vezes, ter uma influência profunda na personalidade de um indivíduo. Um dos mais famosos exemplos é o caso de Phineas Gage. No dia 13 de setembro de 1848, enquanto socava pólvora em um buraco, preparando uma explosão no local de construção de uma ferrovia, em Vermont, ele cometeu o erro de não olhar, por um instante, para o que estava fazendo. O bastão de ferro que era utilizado para socar atingiu a rocha, e a pólvora explodiu. As consequências são descritas pelo Dr. John Harlow em um artigo de 1848, intitulado “Passagem de um bastão de ferro através da cabeça”. Quando a carga explodiu, a barra de ferro de 1 m de comprimento e de 6 kg foi projetada em direção à cabeça de Gage, logo abaixo de seu olho esquerdo. Após atravessar o seu lobo frontal esquerdo, a haste saiu pela parte superior do crânio de Gage.

Inacreditavelmente, após ser carregado até um carro de bois, Gage manteve-se sentado ereto até chegar a um hotel próximo, conseguindo subir um longo lance de escadas para entrar. Harlow comentou, posteriormente, que, quando viu Gage no hotel pela primeira vez, “o quadro que se apresentava era, para alguém não acostumado a cirurgias militares, verdadeiramente impressionante” (p. 390). Como o leitor pode imaginar, o projétil destruiu uma porção considerável do crânio e do lobo frontal esquerdo, e Gage havia perdido bastante sangue. O buraco que atravessou sua cabeça tinha mais de 9 cm de diâmetro. Harlow foi capaz de colocar toda a extensão do seu dedo indicador dentro do orifício no topo da cabeça de Gage, e também para cima, a partir do buraco em seu rosto. Harlow cuidou do ferimento tão bem quanto pode. Ao longo das semanas seguintes, desenvolveu-se uma considerável infecção. Ninguém teria ficado surpreso se o homem morresse. Cerca de um mês após o acidente, no entanto, ele estava fora da cama e caminhando pela cidade.



Figura A
Phineas Gage e o bastão que trespassou seu encéfalo. (Fonte: Wikimedia.)

referido como **sistema límbico**, embora a noção anatômica do lobo límbico de Broca originalmente nada tivesse a ver com a emoção. O termo *sistema límbico* foi popularizado, em 1952, pelo fisiologista norte-americano Paul MacLean. De acordo com MacLean, a evolução de um sistema límbico permitiu aos animais experimentar e exprimir emoções e os emancipou do comportamento estereotipado ditado pelo tronco encefálico.

Dificuldades com o Conceito de um Sistema Único para as Emoções

Definimos um grupo de estruturas anatômicas interconectadas que, a grosso modo, circundam o tronco encefálico como o sistema límbico. Trabalhos experimentais apoiam a hipótese de que algumas das estruturas no lobo límbico de Broca e no circuito de Papez tenham um papel na emoção. Por outro lado, alguns dos componentes do circuito de Papez, como o hipocampo, por exemplo, não são mais considerados importantes para a expressão da emoção.

O ponto crítico parece ser conceitual, considerando a definição de um sistema emocional. Dada a diversidade das emoções que experimentamos e a

Harlow correspondeu-se com a família de Gage durante muitos anos e, em 1868, publicou um segundo artigo, “Recuperação da Passagem de uma Barra de Ferro Através da Cabeça”, descrevendo a vida de Gage após o acidente. Após Gage recuperar-se de seus ferimentos, ele estava aparentemente normal, exceto por uma coisa: a sua personalidade fora drástica e permanentemente alterada. Quando tentou voltar ao seu antigo emprego como contramestre de construção, a companhia notou que ele havia mudado muito, e para pior, de modo que não o empregaram novamente. De acordo com Harlow, antes do acidente Gage era considerado “o contramestre mais capaz e eficiente... Ele possuía uma mente

equilibrada, e era considerado por aqueles que o conheciam como um negociante perspicaz e inteligente, muito persistente na execução de todos os seus projetos” (p. 339-340). Após o acidente, Harlow o descreveu como segue:

O equilíbrio ou balanço, por assim dizer, entre suas capacidades intelectuais e propensões animais parece ter sido destruído. Ele é indeciso, irreverente, permitindo-se às vezes imprecisões grosseiras (que não era seu costume anteriormente), apresentando pouca deferência para com seus amigos, impaciente com relação a obstáculos ou conselhos que entrem em conflito com seus desejos; às vezes de uma obstinação pertinaz, e ainda assim caprichoso e vacilante, imaginando muitos planos para operações futuras, os quais, logo que arranjados, são abandonados em troca de outros que lhe pareçam mais factíveis... A sua mente mudou radicalmente, de modo tão notável que seus amigos e conhecidos disseram que ele “não era mais o Gage”. (p. 339-340)

Phineas viveu mais 12 anos e quando morreu, não foi realizada necropsia. Seu crânio e a barra de ferro, porém, foram preservados em um museu na Escola de Medicina de Harvard. Em 1994, Hanna e Antonio Damasio e colaboradores, da Universidade de Iowa, fizeram novas medidas do crânio e utilizaram técnicas modernas de diagnóstico por imagem para reconstituir a lesão no encéfalo de Gage. Essa reconstrução do percurso da barra de ferro está mostrada na Figura A. A barra de ferro lesionou gravemente o córtex cerebral de ambos os hemisférios, principalmente os lobos frontais. Presume-se que tenha sido essa lesão que levou às explosões emocionais apresentadas por Gage e às drásticas mudanças em sua personalidade.



Figura B
O caminho do bastão de ferro através do crânio de Gage. (Fonte: Damasio et al., 1994, p. 1104.)

diferente atividade encefálica associada a cada uma delas, não há uma razão forte que nos faça pensar que apenas um sistema esteja envolvido, em vez de diversos sistemas. Por sua vez, evidências sólidas indicam que algumas estruturas envolvidas no processamento da emoção estão também envolvidas em outras funções; não há uma relação “uma estrutura, uma função” neste caso. Embora o termo *sistema límbico* seja ainda comumente utilizado em discussões acerca dos mecanismos encefálicos da emoção, está se tornando cada vez mais claro que não existe um sistema único e bem delimitado para as emoções.

TEORIAS DA EMOÇÃO E REPRESENTAÇÕES NEURAIS

As teorias iniciais da emoção e as descrições subsequentes do sistema límbico foram construídas sobre uma combinação de introspecção e inferência, baseada principalmente em exemplos de lesões e doenças encefálicas: se uma estrutura do encéfalo é lesionada e isso altera a expressão ou a experiência emocional, inferimos que tal estrutura é importante para a função emocional normal.

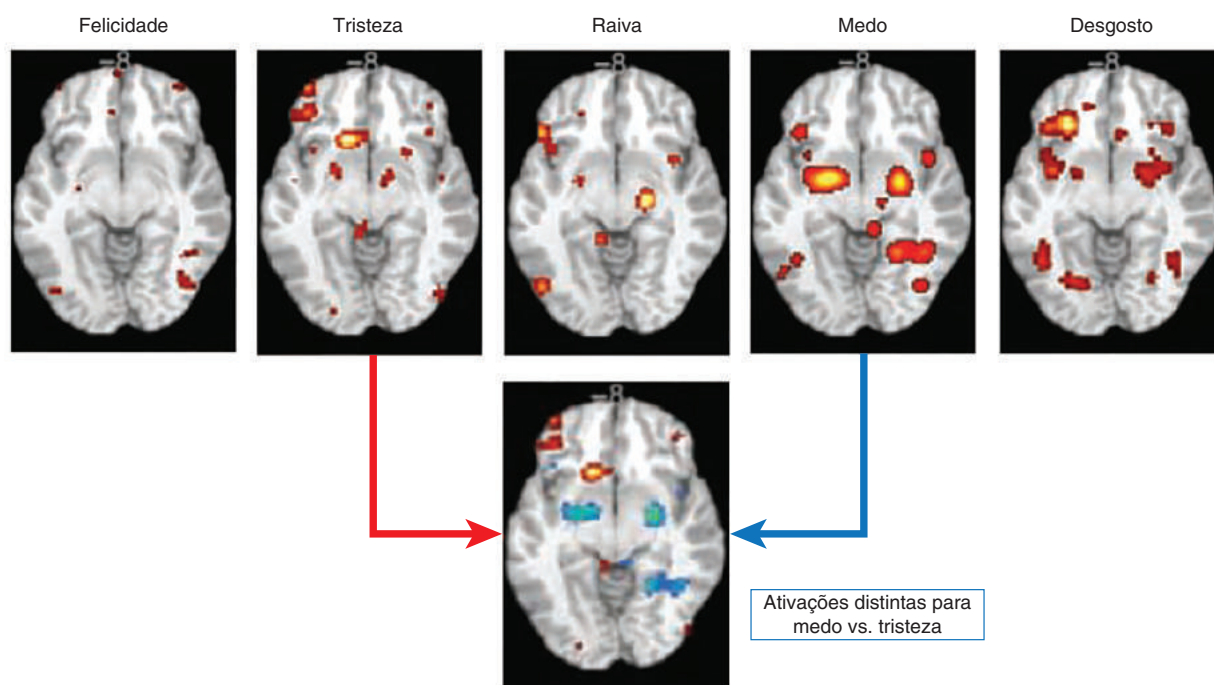
Infelizmente, estudos de doenças e das consequências de lesões não são ideais para revelar a função *normal*. Antes de entrarmos no âmago da questão dos experimentos investigando mecanismos neurais da emoção, pode ser útil considerarmos a representação das emoções a partir de uma perspectiva mais ampla.

Teorias da Emoção Básica

Se o sistema límbico não é um sistema monolítico para a experiência e a expressão de todas as emoções, como agora parecer ser o caso, outra possibilidade que foi investigada é de que algumas emoções estão pelo menos associadas a padrões distintos de atividade no encéfalo e a respostas fisiológicas únicas no corpo (ver Quadro 18.1). Acredita-se, de acordo com as **teorias da emoção básica**, que certas emoções sejam experiências indivisíveis e únicas que são inatas e universais entre culturas, uma ideia que parece uma extensão lógica das observações iniciais de Darwin sobre a universalidade de um pequeno número de emoções. Em geral, são consideradas como **emoções básicas** a raiva, o desgosto, o medo, a felicidade, a tristeza e a surpresa. Desde uma perspectiva neural, poder-se-ia hipotetizar que emoções básicas têm representações ou circuitos distintos no encéfalo, talvez análogos às distintas representações para as experiências sensoriais. Por exemplo, tem sido sugerido que a tristeza se correlaciona melhor com atividade no córtex pré-frontal medial, e o medo com atividade na amígdala. Logo mais, veremos com profundidade as evidências que sugerem um papel especial para a amígdala no medo. Contudo, vejamos primeiro a questão mais geral da atividade encefálica associada à emoção.

Uma maneira de se ter uma perspectiva mais ampla da representação da emoção é compararmos registros de imagens por ressonância magnética funcional (IRMf) ou TEP de encéfalos humanos enquanto as pessoas experimentam diferentes emoções. Numerosos experimentos desse tipo foram conduzidos. Neles, as pessoas são induzidas a experimentar emoções ou são mostradas figuras que evocam diferentes emoções enquanto as pessoas estão deitadas em um aparelho de imageamento encefálico. A Figura 18.6 mostra um resumo de imagens encefálicas coletas desse modo. Diversas observações podem ser feitas a partir dessas imagens. Primeiro, há diferentes “pontos quentes” – áreas onde determinada emoção está relacionada à atividade encefálica particularmente alta. Segundo, cada emoção está associada a um conjunto de áreas menores ou maiores onde a atividade encefálica é mais baixa. Por fim, algumas regiões ativadas estão associadas a mais de uma emoção. A parte inferior da figura compara ativações do encéfalo para tristeza e medo, emoções que podem ser discriminadas com certa confiança a partir dos padrões de ativação. De modo consistente com a ideia de circuitos distintos para diferentes emoções, a atividade da amígdala está mais associada ao medo que à tristeza, e a atividade do córtex pré-frontal medial está mais associada à tristeza.

Uma interpretação dos dados na Figura 18.6 é que a região de mais alta atividade representaria de forma única uma emoção, como o córtex pré-frontal medial para a tristeza, de modo semelhante aos segmentos de áreas do córtex visual seletivos para faces nos lobos temporais (ver Capítulo 10). Alternativamente, o *padrão* de ativação poderia ser a base da emoção e cada região encefálica ativa seria uma peça do quebra-cabeças. Sejam áreas isoladamente ou redes de áreas as representações únicas das emoções, poderíamos, a princípio, esquadrihar encéfalos de pessoas e saber o que estão sentindo. Isso seria consistente com o conceito de que emoções básicas teriam representações únicas e distintas. Até o momento, não sabemos qual dessas interpretações está correta. Como veremos, há também teorias alternativas para a natureza da representação da emoção no encéfalo.



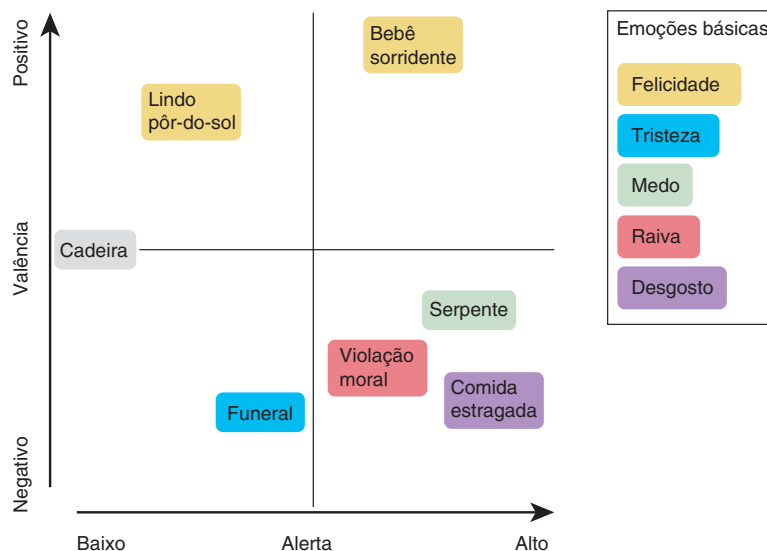
▲ FIGURA 18.6

Ativação encefálica associada a cinco emoções básicas. Para cada emoção, a intensidade da ativação encefálica está indicada por cores (amarelo maior que vermelho). A imagem do encéfalo na parte inferior compara ativações associadas à tristeza (vermelho e amarelo = maior atividade na tristeza) e ao medo (azul = maior atividade no medo). (Fonte: Hamann, 2012, p. 460.)

Teorias Dimensionais da Emoção

Há um apelo intuitivo à ideia de que cada emoção básica que experimentamos esteja baseada na atividade encefálica em uma área ou rede de áreas especializadas no encéfalo; quão conveniente isso seria para nós, cientistas! Infelizmente, aprendemos suficientemente acerca do encéfalo para saber que nem sempre ele faz aquilo que julgamos intuitivo. Uma analogia interessante é a codificação do movimento corporal. A frequência de disparos de um neurônio no córtex motor poderia codificar algo bastante direto, como as propriedades de contração de um único músculo (p. ex., comprimento, força). Há evidências, contudo, de que a atividade neural possa representar algo mais complexo, como os sinais de entrada para uma gama de músculos que constituem uma parte de um comportamento complexo (p. ex., balançar um bastão de golfe, fazer uma pirueta).

Uma alternativa para as teorias básicas das emoções são as **teorias dimensionais da emoção**. Essas teorias são baseadas na ideia de que as emoções, mesmo as emoções básicas, podem ser desmontadas em elementos fundamentais menores combinados em formas e quantidades diferentes, assim como os elementos da tabela periódica são feitos de prótons, nêutrons e elétrons. Exemplos de dimensões afetivas propostas são a valência (“prazeroso-desagradável”) e o alerta (“emoção fraca-emoção forte”). Imagine um gráfico bidimensional com eixos marcados desse modo; cada experiência emocional estaria localizada em uma parte diferente do gráfico (Figura 18.7). Obviamente, para qualquer emoção, como a felicidade, por exemplo, haveria uma variação normal ao longo de uma dimensão, como a intensidade emocional (alerta). Em diferentes teorias, há diferentes números de dimensões, algumas vezes com diferentes nomes.



► FIGURA 18.7

Uma representação dimensional das emoções básicas. Em uma teoria dimensional, emoções como a felicidade e a tristeza consistem em quantidades distintas de ativação encefálica, que correspondem a dimensões afetivas, como valência e alerta. (Fonte: Hamann, 2012, p. 461.)

Veja novamente a Figura 18.6, na qual consideramos que áreas de atividade em cada fatia do encéfalo poderiam ser, como um grupo, uma possível representação de uma emoção básica. Por outro lado, poderiam essas áreas funcionar como subpadrões distintos, um subpadrão associado ao grau de agradabilidade, outro com a intensidade emocional e talvez ainda outros com dimensões adicionais? Ainda não temos resposta a essa questão.

As **teorias psicológico-construcionistas da emoção** são uma variação das teorias dimensionais. Essas teorias são semelhantes às teorias dimensionais no sentido em que consideram as emoções como constituídas de pequenos blocos construtivos. Uma diferença-chave é que, nos modelos construcionistas, as dimensões não possuem peso afetivo. Em vez de dimensões como agradabilidade, um estado emocional é construído de processos fisiológicos que, por si, não se referem apenas às emoções. Exemplos de componentes psicológicos não emocionais que constroem a emoção são linguagem, atenção, sensações internas do corpo e sensações externas do ambiente. A emoção é uma consequência que emerge da combinação desses componentes, assim como um bolo resulta da combinação de ingredientes em uma receita.

O Que é uma Emoção?

Especulações acerca da natureza das emoções humanas têm sido feitas desde antes dos tempos de Darwin. Alguns pesquisadores argumentam que um pequeno conjunto de emoções básicas evoluiu e essas emoções são comuns aos seres humanos em todo o planeta, assim como aos animais. Outros pesquisadores trabalhando com neurociências afetivas acreditam que as emoções são constituídas por blocos construtivos que têm ou não peso emocional. Atualmente, há uma grande diversidade de perspectivas acerca da natureza das emoções, indo além daquilo que já discutimos. Um dos líderes nesse campo é Antonio Damasio, da Universidade do Sul da Califórnia, que vem investigando a natureza das emoções, a distinção entre emoções e sentimentos e a relação entre emoção e outras funções encefálicas, como a tomada de decisão (Quadro 18.3). À parte da natureza das emoções, um tema relacionado é a base neural das emoções: cada emoção é representada por atividade em uma área especializada do encéfalo, por uma rede de áreas ou por uma rede mais difusa de neurônios? Ainda não temos respostas para essas questões. Nossa esperança de vê-las



QUADRO 18.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Conceitos e Nomes na Ciência de Todos os Dias

por Antonio Damasio



Pareceria que a clareza de um conceito ou de uma hipótese científica seria a característica mais importante na determinação de sua aceitação e de seu impacto. Mas não tiremos conclusões muito rapidamente: o nome que damos a um conceito ou hipótese tem um papel em como tal conceito ou hipótese será ou não aceito. Três exemplos de meu próprio trabalho podem ilustrar esse ponto.

Primeiro: pelos últimos 20 anos, tenho insistido em um princípio que distingue os conceitos de emoções e de sentimentos¹. Emoções são programas de ações que rapidamente modificam o estado de diversos componentes de nosso corpo em resposta, por exemplo, a uma ameaça ou a uma oportunidade. Os sentimentos seriam bem diferentes e estariam relacionados às experiências mentais dos estados corporais, incluindo, é claro, aqueles causados pelas emoções. O fato de que esses dois conjuntos de fenômenos são distintos está bastante claro e, ainda assim, o público em geral, sem mencionar diversos cientistas, tem persistido em tratá-los como um grupo único sem distinções, como se fossem uma mesma coisa. Pior, quando as pessoas de fato os distinguem, frequentemente chamam o fenômeno pelo nome errado (p. ex., referindo-se a sentimento quando falam de uma emoção, e vice-versa). Por que tanta confusão? Com certeza não deve ser apenas falta de cuidado. Bem, ocorre que, considerando esse longo debate histórico, não surgiram palavras distintas para emoção ou para o sentimento de um determinado estado afetivo. Quando eu uso a palavra “medo”, eu poderia estar me referindo à emoção real do medo ou ao sentimento que resulta do desenrolar de tal emoção. Ainda pior: um de meus heróis intelectuais, William James, responsável por esquematizar pela primeira vez uma fisiologia da emoção digna de crédito e como ela poderia levar à experiência do sentimento, confundiu os dois dentro do mesmo parágrafo em que ele tão bem articulou a distinção! Uma lição: devemos ter termos diferentes e não ambíguos para designar diferentes fenômenos.

Segundo: a designação não ambígua é apenas parte do que é necessário para o sucesso de novas ideias. Quanto mais transparente formos acerca daquilo que queremos dizer, mais provável que consigamos transmitir uma mensagem clara. Mais ou menos ao mesmo tempo em que comecei a insistir na distinção entre emoção e sentimento, também levantei uma hipótese acerca do modo como o afeto – emoção e sentimentos, conscientes ou não – intervém no processo de tomada de decisão, seja para melhorar ou piorar, e, ainda, o que é importante, como esses fenômenos devem ser decompostos no processo de decisão juntamente com o conhecimento e a lógica. Chamei essa hipótese de *hipótese do marcador somático*². Por que o termo “somático”? Porque as emoções alteram o estado do corpo, o soma, e os sentimentos originam-se naquele mesmo corpo, o soma. E por que o termo “marcador”? Porque o estado afetivo do corpo, em função de sua valência natural, *marca* uma certa opção como boa, ruim ou indiferente. Bem, a designação pegou. As pessoas, de fato, referem-se a ela e, em geral, apreendem a essência da ideia a partir do nome. A hipótese encontrou um nicho.

Terceiro: não tive a mesma sorte quando usei os termos “convergência” e “divergência” para descrever, com bastante

acurácia, uma arquitetura neural de conexão com duas características distintas: (a) neurônios projetando-se, de modo hierárquico, de um córtex sensorial primário para campos associativos corticais cada vez menores, assim convergindo para um território encefálico mais estreito; e (b) outros neurônios de modo recíproco, projetando-se no sentido oposto, assim divergindo das “zonas de convergência-divergência” em direção aos pontos de partida³. A realidade desse arranjo anatômico no encéfalo humano é inquestionável e bastante evidente no córtex cerebral, por exemplo. A importância desse arranjo para ajudar a explicar como a memória funciona, em termos de aprender e evocar, também é grande. A correção dos termos “convergência” e “divergência” também não está em questão. E, ainda assim, esses nomes não pegaram e isso prejudicou a difusão de minha ideia. Mais ou menos na mesma época, contudo, o termo “sistema centro-radial” (em inglês, *hub and spoke*) começou a ser utilizado para designar a mesma arquitetura geral. Em vez de focar no sentido real das mensagens neurais, ou no papel funcional que tem cada sentido dessas projeções, o *sistema centro-radial* descreve sucintamente o diagrama de fluxo resultante. É até divertido considerar que, após a desregulamentação*, as companhias aéreas norte-americanas pararam de voar para todos os lugares e, em vez disso, passaram a operar seus voos a partir de e para importantes centros urbanos, conectados por “raios” a centros menores em cidades menores. Anunciantes utilizaram o “sistema centro-radial” para se referirem, com sucesso, ao sistema de rotas de empresas aéreas. Adivinhem: as palavras centro-radial (*hub and spoke*) pegaram também para a arquitetura neural. A palavra “*hub*”, em especial, capturou em três letras aquilo que eu havia descrito como “zonas e regiões de convergência-divergência”.

O que existe em um nome? Muita coisa. Uma rosa, se for chamada por outro nome, ainda é uma rosa, mas talvez não tenha o mesmo aroma. Meu prêmio para o termo que mais pegou para transmitir uma ideia científica vai para os neurônios-espelho. Ironicamente, neurônios-espelho dependem de uma arquitetura neuronal de convergência-divergência e operam como uma rede centro-radial (*hub-and-spoke network*)⁴!

Referências

1. Damasio AR. 1994. *Descartes' Error*. New York: Penguin Books.
2. Damasio A, Carvalho GB. 2013. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews Neuroscience* 14: 143-152.
3. Damasio AR. 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Transactions of the Royal Society (London)* 351:1413-1420.
4. Damasio AR. 1989. Time-locked multiregional retroactivation: a systems level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition* 33:25-62.
5. Meyer K, Damasio A. 2009. Convergence and divergence in a neural architecture for recognition and memory. *Trends in Neurosciences* 32(7):376-382.

*N. de T. Desregulamentação ocorrida em 1978. Antes disso, as companhias aéreas norte-americanas eram obrigadas a voar diretamente, por exemplo, entre duas cidades pequenas.

respondidas está em uma convergência de abordagens que incluem, por exemplo, observações comportamentais, registros fisiológicos e estudos dos efeitos de lesões e de doenças. Na próxima seção, focalizaremos duas emoções: medo e raiva/agressividade. Poderíamos igualmente ter escolhido outras emoções, mas as pesquisas acerca do medo e da raiva fornecem bons exemplos de união entre estudos em seres humanos e em animais experimentais.

O MEDO E A AMÍGDALA

Como vimos, ainda existem dúvidas consideráveis acerca da representação das emoções no encéfalo. Técnicas de imagem utilizando o encéfalo humano nos fornecem figuras da atividade encefálica associada a diferentes emoções, mas essas figuras não podem nos dizer como ou quais áreas encefálicas, de fato, contribuem para a experiência ou para a expressão de uma emoção. Isso dito, há uma estrutura no encéfalo que, mais do que qualquer outra, tem uma reputação de crítica à emoção: a amígdala. Tem sido sugerido que a amígdala desempenha um papel especial no medo. Enquanto estudamos as evidências conectando a amígdala ao medo, tenha em mente que outras estruturas do encéfalo também parecem estar envolvidas no medo e que a amígdala também está ativa em outros estados emocionais.

A Síndrome de Klüver-Bucy

Logo após a proposta de Papez de um circuito emocional no encéfalo, os neurocientistas Heinrich Klüver e Paul Bucy, da Universidade de Chicago, descobriram que a remoção bilateral dos lobos temporais, ou *lobotomia* temporal, em macacos rhesus, tem um efeito dramático sobre as tendências agressivas dos animais e suas respostas a situações capazes de produzir medo. A cirurgia produz numerosas anomalias comportamentais bastante bizarras, coletivamente denominadas **síndrome de Klüver-Bucy**.

Após a lobotomia temporal, os macacos pareciam ter uma boa percepção visual, porém um reconhecimento visual deficiente. Quando colocados em um novo ambiente, os animais moviam-se, averiguando os objetos que viam. Entretanto, diferentemente dos animais normais, pareciam necessitar colocar os objetos na boca para poder identificá-los. Se a um macaco faminto fosse mostrado um grupo de objetos que ele havia visto anteriormente misturado com alimento, ainda assim o macaco executaria todo o processo de pegar cada objeto para estudo, antes de consumir as porções de alimento. Um macaco faminto normal, na mesma situação, iria dirigir-se diretamente para a comida. Esses macacos também mostraram um aumento acentuado de interesse por sexo.

As mudanças emocionais em macacos com a síndrome de Klüver-Bucy eram indicadas de forma mais dramática por uma diminuição no medo e na agressividade. Por exemplo, um macaco selvagem normal evitaria seres humanos e outros animais. Na presença de um experimentador, ele normalmente se encolheria em um canto e permaneceria quieto; quando alguém se aproximasse, ele correria para um canto mais seguro ou assumiria uma postura agressiva. Esses comportamentos não eram apresentados pelos macacos com lobotomia temporal bilateral. Esses macacos selvagens (exceto por essa característica) não apenas se aproximariam de um ser humano e o tocariam, mas deixariam que o ser humano lhes fizesse carinho e os pegasse ao colo. O mesmo comportamento tranquilo era observado na presença de outros animais normalmente temidos pelos macacos. Mesmo após a aproximação e o ataque de um inimigo natural, como uma serpente, o macaco voltaria e tentaria examiná-la novamente. Havia também uma diminuição correspondente no número de vocalizações e expressões faciais normalmente associadas ao medo. Parecia que tanto a experiência

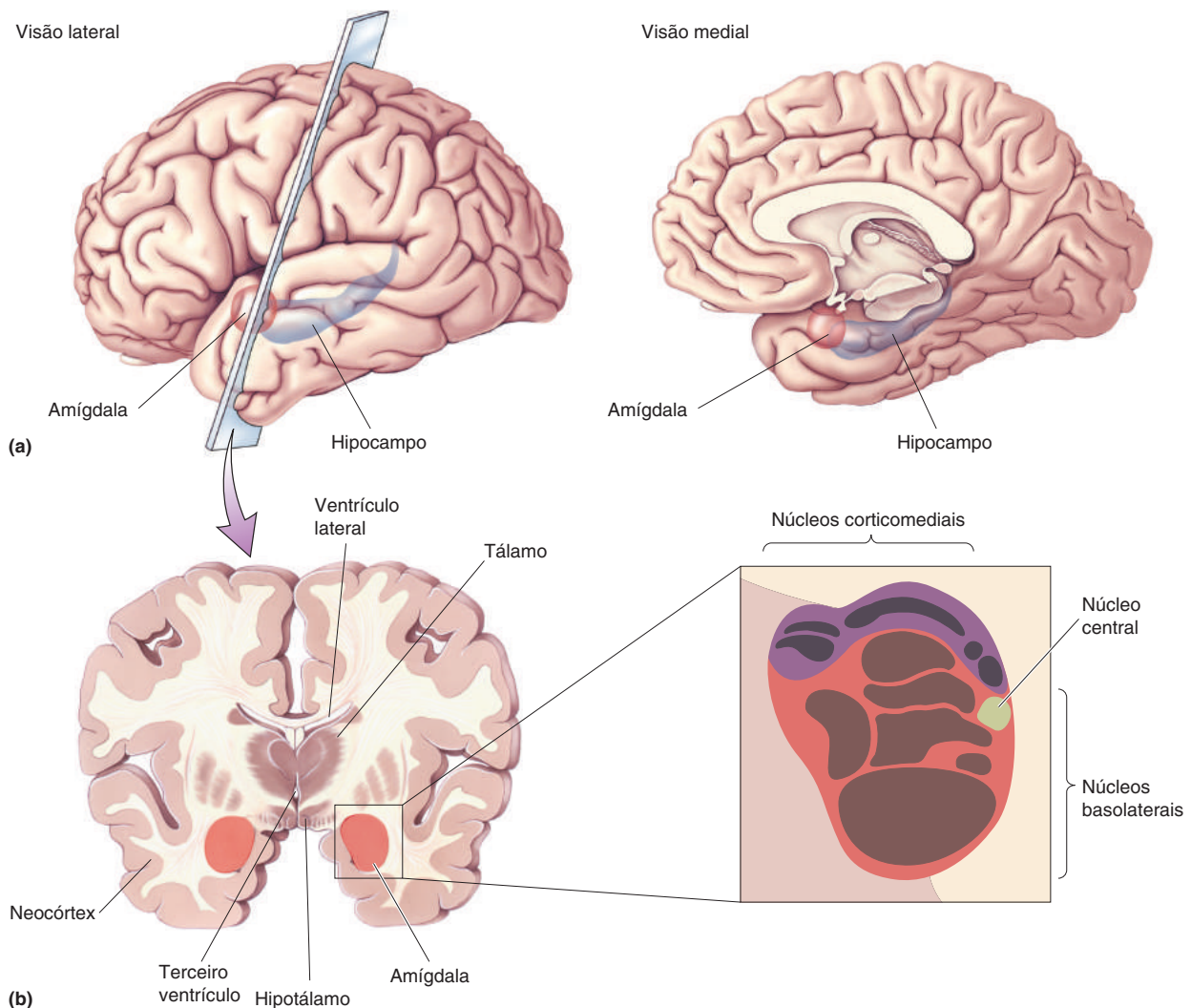
quanto a expressão normais de medo e agressividade estavam intensamente diminuídas pela lobotomia temporal.

Praticamente todos os sintomas relatados em macacos com a síndrome de Klüver-Bucy também foram observados em seres humanos com lesões do lobo temporal e, mais especificamente, com lesões na amígdala. Além de problemas de reconhecimento visual, tendências orais e hipersexualidade, esses pacientes parecem ter as emoções “atenuadas”.

A Anatomia da Amígdala

A **amígdala** situa-se no polo do lobo temporal, logo abaixo do córtex, do lado medial. O seu nome deriva da palavra grega para “amêndoa”, devido à sua forma.

A amígdala humana é um complexo de núcleos, os quais são comumente divididos em três grupos: os *núcleos basolaterais*, os *núcleos corticomediais* e o *núcleo central* (Figura 18.8). Os aferentes à amígdala têm diversas origens, incluindo o



▲ FIGURA 18.8

Uma secção coronal na altura da amígdala. (a) Visões lateral e medial do lobo temporal, mostrando a localização da amígdala em relação ao hipocampo. (b) Foi feita uma secção coronal do encéfalo para mostrar a amígdala em secção transversal. Os núcleos basolaterais (circundados de vermelho) recebem aferentes visuais, auditivos, gustatórios e táteis. Os núcleos corticomediais (circundados de violeta) recebem aferentes olfatórios.

neocórtex em todos os lobos do cérebro e os giros hipocampal e cingulado. De particular interesse aqui é o fato de que a informação proveniente de todos os sistemas sensoriais alimenta a amígdala, sobretudo os núcleos basolaterais. Cada sistema sensorial apresenta um padrão de projeção diferente para os núcleos da amígdala, e interconexões dentro da amígdala permitem a integração de informações provenientes de diferentes modalidades sensoriais. Duas vias principais conectam a amígdala ao hipotálamo: a *via amígdalofugal ventral* e a *estria terminal*.

Efeitos da Estimulação e de Lesões da Amígdala

Os pesquisadores têm demonstrado, em diferentes espécies, que lesões da amígdala atenuam as emoções de modo semelhante à síndrome de Klüver-Bucy. A amigdalectomia bilateral em animais pode reduzir profundamente o medo e a agressividade. Há relatos de que ratos submetidos a esse tratamento se aproximam de um gato sedado e mordiscam suas orelhas, e que um lince selvagem se torna tão dócil quanto um gato doméstico.

Numerosos estudos em seres humanos têm examinado os efeitos de lesões que incluem a amígdala sobre a capacidade de reconhecer expressões faciais de emoção. Muito embora seja consenso que essas lesões prejudiquem o reconhecimento da expressão emocional, os pesquisadores discordam sobre quais emoções são afetadas. Em diferentes estudos, déficits associados a medo, raiva, tristeza e desgosto têm sido relatados. A variedade de déficits provavelmente reflete, em parte, diferenças nas lesões: duas lesões raramente são iguais e, em geral, incluem lesões a outras estruturas além da amígdala. Ainda assim, o sintoma mais comumente relatado para as lesões que incluem a amígdala é uma incapacidade de reconhecer o medo em expressões faciais.

Foram documentados muito poucos casos de seres humanos com lesões bilaterais restritas à amígdala. No entanto, Ralph Adolphs, Antonio Damasio e colaboradores, então na Universidade de Iowa, estudaram o caso de uma mulher de 30 anos, conhecida como S.M., que apresentava destruição bilateral da amígdala, resultante da doença de Urbach-Wiethe, uma doença rara, caracterizada por espessamento da pele, das membranas mucosas e de certos órgãos internos. S.M. era, de certo modo, incomum pelo fato de ser amigável e confiante de forma indiscriminada, talvez indicando que ela experimentava menos medo que outras pessoas. Ela apresentava inteligência normal e era perfeitamente capaz de identificar pessoas a partir de fotos. Quando lhe era pedido que categorizasse a emoção expressa no rosto de pessoas, ela descrevia normalmente alegria, tristeza e desgosto. Era menos provável que descrevesse uma expressão zangada como irritação, e a resposta mais anormal era a grande improbabilidade de ela descrever uma expressão amedrontada como medo. É interessante que S.M. era capaz de reconhecer o medo a partir do tom da voz de uma pessoa. Pode-se imaginar que a lesão na amígdala reduziu de modo seletivo a sua capacidade de reconhecer o medo nas faces com base apenas em aferências visuais.

Dez anos após o exame inicial de S.M., um estudo de seguimento estudou seu déficit em mais detalhes, comparando a sua capacidade de reconhecer felicidade e medo. Nos 10 anos que se haviam passado, a capacidade de S.M. de reconhecer o medo em faces não havia melhorado. O achado fascinante nesse último estudo foi que a incapacidade de detectar medo e algumas outras emoções resultava do fato de que ela não olhava para os olhos das pessoas nas fotografias empregadas nos testes. Uma vez que ela olhava constantemente para as bocas das pessoas, ela evidentemente era capaz de reconhecer felicidade. Em comparação, participantes de um grupo-controle, em geral, passam uma alta porcentagem do tempo olhando para os olhos, à medida que exploram as faces. Os movimentos oculares de S.M. enquanto ela investigava as faces eram incomuns pelo fato de não se

fixarem nos olhos das pessoas nas fotografias. Quando era especificamente orientada a olhar os olhos de uma pessoa, ela o fazia e, então, era capaz de reconhecer corretamente o medo. De modo surpreendente, após esses testes mais recentes, ela reverteu para movimentos oculares anormais e prejuízo no reconhecimento do medo. Para explicar esse curioso conjunto de resultados, os cientistas formularam a hipótese de que o medo normalmente seria reconhecido por uma interação de duas vias entre a amígdala e o córtex visual. A informação visual é levada para a amígdala, que, então, instrui o sistema visual para mover os olhos e examinar os sinais de entrada visuais para determinar a expressão emocional em uma face. Sem a amígdala, essa interação não ocorre, e os movimentos oculares anormais de S.M. não lhe permitiam reconhecer o medo.

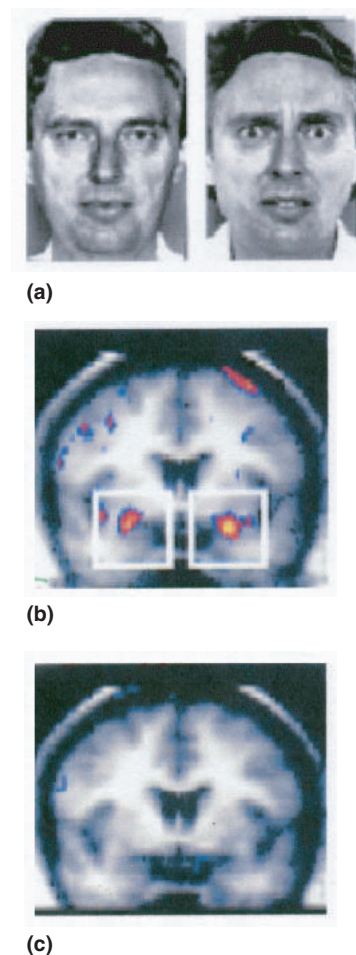
Se a remoção da amígdala reduz a expressão e o reconhecimento do medo, o que ocorre quando a amígdala intacta é estimulada eletricamente? Dependendo do sítio de estimulação, isso pode levar a efeitos diferentes, incluindo um estado de vigilância ou atenção aumentados. A estimulação da porção lateral da amígdala em gatos pode produzir uma combinação de medo e agressividade violenta. Tem sido relatado que a estimulação elétrica da amígdala em seres humanos leva à ansiedade e ao medo. Não é de surpreender, então, que a amígdala figure sempre em destaque nas teorias atuais sobre transtornos de ansiedade, como veremos no Capítulo 22.

Estudos utilizando imageamento funcional encefálico demonstram que a atividade neural na amígdala é consistente com seu papel no medo, como pode ser visto na Figura 18.6. Em um experimento realizado por Breiter e colaboradores, os participantes eram posicionados em uma máquina de IRMf (ressonância magnética funcional), e a atividade encefálica era monitorada enquanto lhes eram mostradas fotos de faces neutras, felizes ou amedrontadas (Figura 18.9a). A atividade encefálica em resposta às faces amedrontadas mostrava maior atividade da amígdala do que em resposta às expressões neutras (Figura 18.9b). A ativação da amígdala era específica para o medo, uma vez que não houve diferença na atividade em resposta a expressões felizes ou neutras (Figura 18.9c). Outros estudos relataram ativação da amígdala em resposta a outras expressões faciais, incluindo felicidade, tristeza e raiva. A função que a amígdala desempenha nessas várias emoções não foi ainda esclarecida, mas todas as evidências em conjunto sugerem que a amígdala tenha um papel-chave na detecção de estímulos amedrontadores e ameaçadores.

Um Circuito Neural para o Medo Aprendido

Experimentos em animais e em seres humanos, bem como introspecção, indicam que memórias de eventos emocionais são particularmente vívidas e duradouras. Isso é, indubitavelmente, verdadeiro para o **medo aprendido**. Por meio da socialização ou de experiências dolorosas, todos aprendemos a evitar certos comportamentos pelo medo de sermos feridos. Se, quando criança, você recebeu um choque doloroso após colocar um clipe de papel em uma tomada, você provavelmente nunca mais repetiu tal procedimento. Memórias associadas ao medo podem ser rapidamente formadas e durarem muito. Como veremos no Capítulo 22, no transtorno do estresse pós-traumático, o medo intenso que resulta de uma experiência traumática pode interferir com a vida normal durante muitos anos. Embora não se acredite que a amígdala seja um sítio de armazenamento primário da memória, alterações sinápticas na amígdala parecem estar envolvidas na formação de memórias para eventos emocionais.

Diversos experimentos sugerem que neurônios na amígdala possam “aprender” a responder a estímulos associados à dor, e, após tal aprendizado, esses estímulos passam a evocar uma resposta de medo. Em um experimento realizado por Bruce Kapp e colaboradores, na Universidade de Vermont, coelhos foram

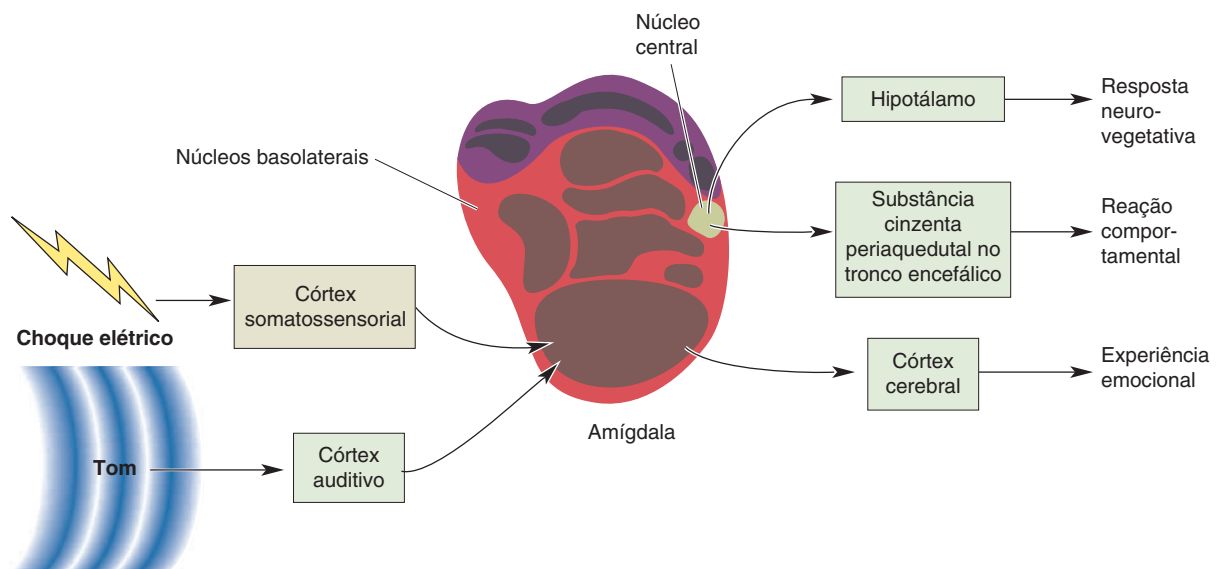


▲ FIGURA 18.9

Atividade encefálica em um ser humano em resposta a estímulos emocionais. (a) Faces neutras e amedrontadas foram utilizadas como estímulos visuais. (b) Faces amedrontadas produziram maior atividade na amígdala (áreas em vermelho e amarelo dentro dos quadrados brancos) em comparação a faces neutras. (c) Não houve diferença na atividade da amígdala em resposta a faces felizes ou neutras. (Fonte: Breiter et al., 1996.)

condicionados para associar um certo tom a uma dor leve. Um sinal normal de medo nos coelhos é uma alteração na frequência cardíaca. No experimento, um animal era colocado em uma gaiola e, em diferentes tempos, ele ouvia um dentre dois tipos de tons. Um dos tons era seguido por um leve choque elétrico nas patas, aplicado através do soalho metálico da gaiola; o outro tom não produzia qualquer sensação desagradável. Após o treino, o grupo de Kapp verificou que a frequência cardíaca do coelho apresentava uma resposta de medo ao tom associado à dor, mas não ao tom benigno. Antes do condicionamento, os neurônios no núcleo central da amígdala não respondiam aos tons usados no experimento. Após o condicionamento, contudo, os neurônios no núcleo central da amígdala respondiam ao tom relacionado ao choque (mas não ao tom benigno). Joseph LeDoux, da Universidade de Nova Iorque, mostrou que, após esse tipo de condicionamento envolvendo medo, lesões da amígdala eliminavam as respostas viscerais aprendidas, como alterações de frequência cardíaca e de pressão arterial. Parece que a resposta condicionada na amígdala se origina de mudanças sinápticas nos núcleos basolaterais.

A Figura 18.10 mostra um circuito proposto para explicar o medo aprendido. A informação sensorial, por exemplo, o tom que o animal ouve e o choque elétrico que ele sente, é enviada para a região basolateral da amígdala, onde células, por sua vez, enviam axônios ao núcleo central. O pareamento de um tom neutro com um estímulo doloroso leva a alterações na eficácia sináptica, que aumentam a resposta da amígdala ao tom após o condicionamento (os Capítulos 24 e 25 discutem as alterações neurais que ocorrem com o condicionamento). Eferentes do núcleo central projetam-se ao hipotálamo, que pode alterar o estado do sistema nervoso visceral em qualquer de suas divisões, simpática, parassimpática ou entérica, e à substância cinzenta periaquedutal no tronco encefálico, que pode evocar reações comportamentais via sistema motor somático. Acredita-se que a experiência emocional tenha base na atividade do córtex cerebral.



▲ **FIGURA 18.10**

Um circuito neural para o medo aprendido. Durante o condicionamento, um tom é emitido e se torna associado à dor de um choque elétrico. A resposta ao medo é mediada pela amígdala. O tom neutro e o choque dolorido alcançam os núcleos basolaterais da amígdala via córtices auditivo e somatossensorial, e o sinal é retransmitido ao núcleo central. O pareamento desses estímulos leva a alterações sinápticas na amígdala e a uma resposta aumentada ao som neutro. Eferentes da amígdala projetam-se para a substância cinzenta periaquedutal do tronco encefálico, promovendo a reação comportamental ao estímulo, e para o hipotálamo, resultando na resposta neurovegetativa. Presume-se que a experiência de uma emoção desagradável envolva projeções ao córtex cerebral.

Estudos recentes sugerem que o papel da amígdala no medo aprendido, inicialmente estudado em coelhos e ratos, verifica-se também em seres humanos. Em um estudo, foram apresentados diversos estímulos visuais aos participantes, que foram condicionados a esperar por um leve choque elétrico, quando um determinado estímulo era apresentado. Um aparelho de diagnóstico por imagem utilizando IRMf monitorava a atividade encefálica. As imagens de RMf mostram que o estímulo visual temido ativava a amígdala significativamente mais do que os estímulos visuais não associados ao choque.

Em um outro estudo utilizando imageamento da atividade encefálica por TEP, realizado por Hamann e colaboradores, os participantes inicialmente observavam uma série de fotografias. Algumas das fotos eram agradáveis (animazinhos simpáticos, cenas sexualmente excitantes, alimentos apetitosos), algumas fotos eram assustadoras ou aversivas (animais ameaçadores, corpos mutilados, violência) e algumas eram neutras (cenas de ambientes domésticos, plantas). Comparados com objetos neutros, tanto os estímulos prazerosos quanto os desagradáveis afetaram medidas fisiológicas, como a frequência cardíaca e a condutância da pele, e evocaram maior atividade na amígdala. Essas medidas confirmam o papel da amígdala no processamento emocional, como já discutimos. Na segunda fase do experimento, os participantes foram colocados novamente no aparelho de TEP, e várias figuras foram-lhes mostradas. Foi, então, pedido aos participantes que utilizassem a memória e identificassem quais das fotos haviam visto na sessão inicial de condicionamento. Como esperado, os participantes recordaram melhor as fotos com conteúdo emocional do que as neutras. O aumento na memória para figuras emocionais apresentou correlação com a atividade registrada na amígdala (Figura 18.11). Não houve tal correlação para figuras neutras.



▲ **FIGURA 18.11**
Atividade na amígdala, associada a aumento na memória emocional. Os participantes inicialmente observaram figuras com estímulos emocionais e neutros, e a atividade encefálica foi registrada por imageamento por TEP. Posteriormente, as figuras originais foram novamente mostradas, assim como figuras novas. A evocação de estímulos emocionais esteve associada a uma resposta aumentada na amígdala, mostrada em amarelo. (Fonte: Hamann et al., 1999.)

RAIVA E AGRESSIVIDADE

A raiva é uma emoção básica. Muitas coisas podem nos zangar: frustração, mágoas, estresse, e assim por diante. A agressividade não é uma emoção, mas um possível resultado comportamental da raiva; um bêbado enraivecido pode dar um soco no nariz de alguém. Em estudos em seres humanos, a agressividade e o sentimento que chamamos de raiva podem ser separados facilmente, uma vez que as pessoas podem declarar que estão com raiva, mesmo que não atuem usando tal sentimento. Como visto, é mais difícil estudar as emoções em animais, pois não podemos perguntar a um animal como ele se sente; podemos apenas medir as suas manifestações fisiológicas e comportamentais. Podemos aferir que um animal está com raiva apenas pelos comportamentos agressivos que ele exibe, como a emissão de um som alto e assustador, uma expressão facial ameaçadora ou uma postura ameaçadora. Uma vez que a agressividade e a raiva estão frequentemente mescladas em animais, aqui nós as discutiremos em conjunto.

A Amígdala e a Agressividade

Somos capazes de distinguir diferentes formas de agressividade em seres humanos, indo da legítima defesa até o assassinato. Do mesmo modo, há diferentes tipos de agressividade nos animais. Um animal pode atuar agressivamente em relação a outro por muitas razões: matar por comida, defender a prole, conseguir um companheiro, assustar um adversário em potencial. Há algumas evidências de que diferentes tipos de agressividade são regulados de modo diferente pelo sistema nervoso.

A agressividade é um comportamento multifacetado, que não é produto de apenas um sistema encefálico isolado. Um fator que influencia a agressividade

é o nível de hormônios androgênicos (ver Capítulo 17). Em animais, há uma correlação entre níveis sazonais de androgênicos e comportamento agressivo. De forma consistente com um dos papéis dos androgênicos, injeções de testosterona podem tornar um animal imaturo mais agressivo, e a castração pode reduzir a agressividade. Em seres humanos, a relação é menos clara, embora alguns tenham sugerido que o comportamento agressivo em criminosos violentos esteja conectado aos níveis de testosterona. Talvez você tenha ouvido falar de um ataque incontrolável de raiva e agressividade relatado, às vezes, em atletas fazendo uso de esteroides anabolizantes, que têm efeitos semelhantes à testosterona. De qualquer modo, fortes evidências indicam um componente neurobiológico para a agressividade, que é nosso foco nesta seção.

Uma distinção útil pode ser feita entre agressividade predatória e agressividade afetiva. A **agressividade predatória** envolve o ataque contra um membro de uma espécie diferente, com o propósito de obter alimento, como, por exemplo, um leão que caça uma zebra. Ataques típicos desse tipo são acompanhados de relativamente poucas vocalizações e são direcionados à cabeça e ao pescoço da presa. A agressividade predatória não está associada a altos níveis de atividade do sistema nervoso simpático. A **agressividade afetiva** parece almejar fins demonstrativos, e não os de matar para se alimentar, e envolve altos níveis de atividade simpática. Um animal que exhibe agressividade afetiva geralmente faz vocalizações enquanto adota uma postura ameaçadora ou defensiva. Um gato silvando e arqueando seu dorso quando um cão se aproxima seria um bom exemplo. As manifestações comportamentais e fisiológicas de ambos os tipos de agressividade devem ser mediadas pelo sistema motor somático e pelo sistema nervoso visceral, porém as vias devem divergir em algum ponto para explicar as dramáticas diferenças nas respostas comportamentais.

Diversas linhas de evidências indicam que a amígdala está envolvida no comportamento agressivo. O cientista norte-americano Karl Pribram e colaboradores, mostraram, em 1954, que lesões da amígdala têm um efeito importante sobre as interações sociais em uma colônia de oito macacos rhesus machos. Tendo vivido juntos durante algum tempo, os animais haviam estabelecido uma hierarquia social. A primeira intervenção realizada pelos investigadores foi lesionar bilateralmente a amígdala no encéfalo do macaco mais dominante. Após o animal retornar à colônia, ele caiu para a posição mais inferior da hierarquia, e o macaco que previamente era o segundo na hierarquia, agora tornou-se o dominante. Presumivelmente, o segundo macaco na hierarquia descobriu que o “chefão” se tornara mais tranquilo e menos difícil de ser desafiado. Após a realização de uma amigdalectomia no novo macaco dominante, ele também caiu para a posição mais baixa da hierarquia. Esse padrão sugeriu que a amígdala é importante para a agressividade normalmente envolvida na manutenção de uma posição na hierarquia social. Isso é consistente com o achado de que a estimulação elétrica da amígdala pode produzir um estado de agitação ou de agressividade afetiva.

Cirurgia para Reduzir a Agressividade em Seres Humanos. Na década de 1960, foram realizadas as primeiras cirurgias da amígdala em seres humanos violentos, na esperança de que as lesões reduzissem a agressividade, como ocorre com animais. Algumas pessoas pensavam que o comportamento violento frequentemente resultava de crises de descargas elétricas anômalas no lobo temporal. Em uma amigdalectomia humana, eletrodos atravessam o encéfalo, mergulhando em direção ao lobo temporal. Realizando registros ao longo do procedimento e obtendo imagens dos eletrodos com raios X, é possível posicionar a ponta do eletrodo na amígdala. Uma corrente elétrica é passada através do eletrodo, ou uma solução é injetada para destruir toda ou parte da amígdala.

As lesões produzidas têm um efeito de “doma” em alguns pacientes, reduzindo a incidência de ataques de agressividade. A cirurgia encefálica utilizada como método de tratamento de pacientes psiquiátricos é chamada de **psicocirurgia**. No começo do século XX, o tratamento de transtornos graves – envolvendo ansiedade, agressividade ou neuroses – com técnicas psicocirúrgicas, incluindo a lobotomia frontal, era uma prática comum (Quadro 18.4). Pelos padrões atuais, a psicocirurgia é um procedimento drástico, a ser considerado apenas como um último recurso para o tratamento. Embora amigdalectomias sejam ainda utilizadas ocasionalmente para o tratamento de comportamento agressivo, o tratamento mais comum é o farmacológico.



QUADRO 18.4 DE ESPECIAL INTERESSE

A Lobotomia Frontal

Desde as primeiras descobertas de Klüver e Bucy e outros de que lesões no encéfalo podem alterar o comportamento emocional, clínicos têm tentado a cirurgia como um meio de tratar transtornos graves do comportamento em seres humanos. É difícil para muitas pessoas, hoje, conceber que a destruição de uma grande porção do encéfalo já foi considerada terapêutica. De fato, em 1949, o prêmio Nobel em Medicina foi outorgado ao Dr. Egas Moniz pelo desenvolvimento da técnica de lobotomia frontal. Ainda mais estranho é o fato de que Moniz acabou parcialmente paralisado por um tiro na espinha, disparado por um paciente lobotomizado. Embora lobotomias não sejam mais executadas, dezenas de milhares foram realizadas após a Segunda Guerra Mundial.

O desenvolvimento da lobotomia tinha pouco suporte teórico. Na década de 1930, John Fulton e Carlyle Jacobsen, da Universidade Yale, relataram que lesões do lobo frontal tinham efeitos calmantes em chipanzés. Tem-se sugerido que lesões frontais tenham esse efeito devido à destruição de estruturas límbicas e, em particular, de conexões com os córtices frontal e cingulado. Moniz propôs que ablações do córtex frontal poderiam ser efetivas no tratamento de transtornos psiquiátricos.

Uma variedade assustadora de técnicas foi utilizada para produzir lesões nos lobos frontais. O procedimento tornou-se lugar comum com o desenvolvimento de uma técnica conhecida como lobotomia transorbital (Figura A). Nesse procedimento, um leucotomo, um bastão de aço de 12 cm com uma das extremidades em ponta, era introduzido no fino osso na parte superior da órbita ocular com um martelo. O instrumento era, então, girado medial e lateralmente para destruir células e vias de interconexão. Milhares de pessoas foram lobotomizadas com essa técnica, às vezes chamada de “psicocirurgia do picão de gelo”; ela era tão simples que poderia ser realizada no próprio consultório médico. Observe que, embora essa cirurgia não deixasse cicatrizes externas, o médico não podia ver o que estava sendo destruído.

Foram relatados efeitos benéficos da lobotomia frontal nas pessoas com diversos transtornos, incluindo psicose, depressão e várias neuroses. O efeito da cirurgia foi descrito como um alívio para a ansiedade e uma fuga de pensamentos insuportáveis. Apenas mais tarde é que emergiu um padrão de efeitos colaterais menos agradáveis. Ainda que a

lobotomia frontal possa ser realizada com pouca diminuição do QI ou perda de memória, ela, de fato, tem outros profundos efeitos. As mudanças que parecem estar relacionadas ao sistema límbico são um entorpecimento das respostas emocionais e uma perda do componente emocional dos pensamentos. Além disso, foi muitas vezes observado que os pacientes lobotomizados desenvolviam um “comportamento inadequado”, ou uma aparente diminuição dos padrões morais. De modo semelhante a Phineas Gage, os pacientes apresentavam considerável dificuldade em planejar o futuro e trabalhar visando aos seus objetivos. Os pacientes lobotomizados também mostravam dificuldade de concentração e se distraíam facilmente.

Com nossa modesta compreensão dos circuitos neurais subjacentes à emoção e a outras funções encefálicas, é difícil justificar a destruição de uma grande porção do encéfalo. Felizmente, o tratamento por meio da lobotomia retrocedeu bastante e de forma rápida. Atualmente, a terapia com fármacos específicos predomina como o tratamento de escolha nos transtornos emocionais graves.

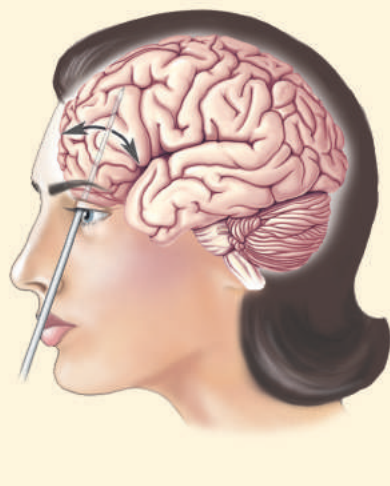


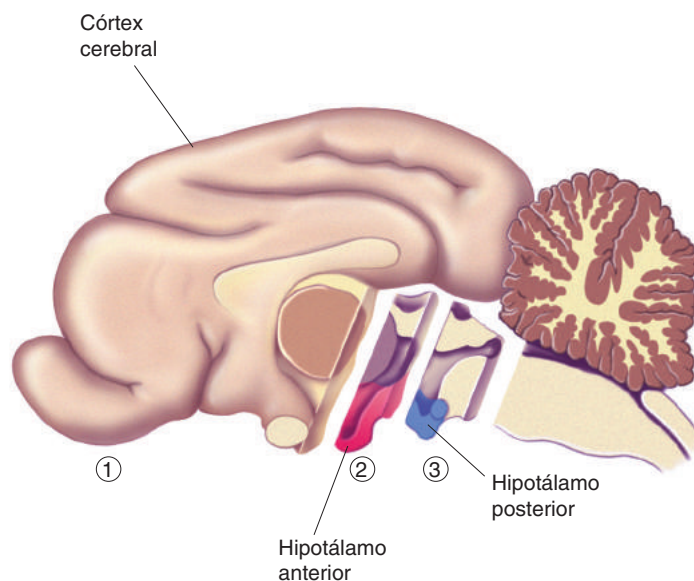
Figura A

Componentes Neurais da Raiva e da Agressividade Além da Amígdala

Tem sido relatado que, além da amígdala, uma variedade de estruturas encefálicas estão envolvidas na raiva e na agressividade. Por exemplo, estudos por imageamento do encéfalo humano descobriram que há maior atividade no córtex orbitofrontal e no córtex cingulado anterior quando os indivíduos recordam experiências passadas que os tornaram zangados. A interpretação desses padrões de ativação encefálica envolve os mesmos desafios que discutimos para outras emoções. Historicamente, estudos acerca da raiva e da agressividade foram importantes por suas implicações para o envolvimento de estruturas subcorticais na emoção. Veremos agora alguns poucos desses importantes marcos na pesquisa.

Raiva, Agressividade e o Hipotálamo. Uma das primeiras estruturas a ser relacionada à raiva e a comportamentos agressivos foi o hipotálamo. Experimentos realizados na década de 1920 mostraram que uma transformação notável do comportamento ocorria em gatos ou cães cujos hemisférios cerebrais tivessem sido removidos. Animais que não eram facilmente provocados antes da cirurgia, passariam, após a cirurgia, a um estado de raiva violenta à menor provocação. Por exemplo, uma resposta violenta poderia ser produzida por um ato tão inocente quanto coçar as costas de um cão. Esse estado foi denominado **raiva simulada**, uma vez que o animal mostrava todas as manifestações comportamentais de raiva, porém em uma situação que normalmente não induziria raiva. Também era simulada no sentido de que o animal, na verdade, não atacava como normalmente faria.

Enquanto essa condição comportamental extrema, chamada de raiva simulada, resultou da remoção completa de ambos os hemisférios cerebrais (o telencéfalo), o efeito comportamental pode ser revertido de modo notável se a lesão for aumentada apenas um pouquinho, para incluir porções do diencefalo, sobretudo o hipotálamo. A raiva simulada pode ser observada se o hipotálamo anterior for destruído juntamente com o córtex, mas não ocorre se a lesão for aumentada para incluir a metade posterior do hipotálamo (Figura 18.12). A implicação desse achado é que o hipotálamo posterior pode ser particularmente importante para a expressão da raiva e da agressividade e que é



► FIGURA 18.12

Transecções do encéfalo e a raiva simulada. ① Se os hemisférios cerebrais forem removidos e o hipotálamo for deixado intacto, o animal apresentará a chamada raiva simulada. ① e ② Um resultado similar é obtido se, além do córtex cerebral, for removido também o hipotálamo anterior. ①, ② e ③ Se o hipotálamo posterior for removido, em adição ao hipotálamo anterior, a raiva simulada não ocorre.

normalmente inibido pelo telencéfalo. Devemos, porém, considerar que as lesões foram amplas, e que outras coisas além do hipotálamo posterior podem ter sido destruídas nesse caso.

Em uma série de estudos pioneiros que iniciaram na década de 1920, W.R. Hess, da Universidade de Zurique, investigou os efeitos comportamentais da estimulação elétrica do diencefalo. Hess fez pequenos orifícios no crânio de gatos anestesiados e implantou eletrodos no encéfalo. Após os animais despertarem da anestesia, uma corrente elétrica de baixa intensidade foi passada através dos eletrodos e os efeitos comportamentais foram observados. Várias estruturas foram estimuladas dessa forma, mas enfocaremos aqui apenas os efeitos da estimulação de diferentes regiões do hipotálamo.

A variedade de respostas complexas obtidas com a estimulação de ligeiramente diferentes porções do hipotálamo é surpreendente, considerando-se que o hipotálamo é uma parte tão pequena do encéfalo. Dependendo de onde for colocado o eletrodo, a estimulação pode fazer o animal farejar, arquejar, comer ou expressar comportamentos característicos de medo ou raiva. Essas reações ilustram as duas funções primárias do hipotálamo, discutidas nos Capítulos 15 e 16: homeostasia e organização de respostas motoras viscerais e somáticas coordenadas. Respostas relacionadas à expressão emocional podem incluir alterações na frequência cardíaca, dilatação da pupila e motilidade gastrintestinal, para citar apenas algumas. Uma vez que a estimulação de algumas partes do hipotálamo também provoca um comportamento característico de medo e raiva, a hipótese é de que essa estrutura seja um componente importante do sistema normalmente envolvido na expressão dessas emoções.

A expressão de raiva que Hess conseguiu provocar mediante a estimulação hipotalâmica foi semelhante à raiva simulada observada nos animais cujos hemisférios cerebrais haviam sido removidos. Com a aplicação de uma leve corrente elétrica, um gato iria salivar, rosnar e dobrar as orelhas para trás e seu pelo ficaria eriçado. Esse conjunto complexo e altamente coordenado de comportamentos normalmente ocorre quando o gato se sente ameaçado por um inimigo. Às vezes, quando o hipotálamo era estimulado, o gato subitamente saía correndo como se estivesse fugindo de um atacante imaginário. Quando a intensidade da estimulação era aumentada, o animal podia efetuar um ataque real, golpeando com uma pata ou saltando sobre o adversário imaginário. Quando a estimulação cessava, a raiva desaparecia tão rapidamente como iniciara, e o gato podia até mesmo enrodilhar-se e adormecer.

Em uma série de estudos conduzidos na Escola Médica da Universidade Yale, na década de 1960, John Flynn descobriu que a agressividade afetiva e a agressividade predatória poderiam ser desencadeadas em um gato pela estimulação de diferentes áreas do hipotálamo (Figura 18.13). A agressividade afetiva, também conhecida como *ameaça de ataque*, foi observada após a estimulação de sítios específicos do hipotálamo medial. De modo semelhante à resposta de raiva relatada por Hess, o animal arqueava seu dorso, salivava e grunhia, mas normalmente não atacava a vítima, como, por exemplo, um rato que estivesse próximo. A agressividade predatória, que Flynn denominou *ataque silencioso com mordida*, foi evocado pela estimulação de partes do hipotálamo lateral. Enquanto o dorso do animal poderia estar algo arqueado, e o pelo ligeiramente eriçado, a agressividade predatória não era acompanhada pelos gestos dramáticos de ameaça que caracterizam a agressividade afetiva. Apesar disso, nesse “ataque quieto”, o gato movia-se rapidamente na direção do rato e o mordia com ferocidade no pescoço. A despeito da crueza de tal experimentação pelos padrões atuais, as pesquisas iniciais envolvendo lesões e estímulos elétricos do hipotálamo são consistentes com a sugestão de que essa estrutura é importante para a expressão da raiva e da agressividade em animais.



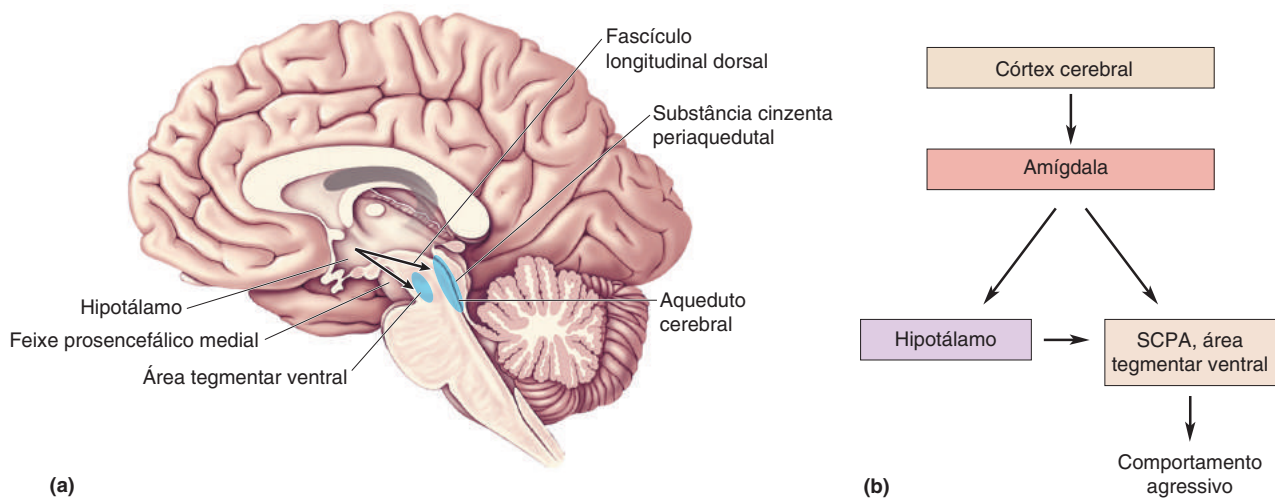
(a)



(b)

▲ FIGURA 18.13

Reações de raiva em gatos com estimulação hipotalâmica. (a) A estimulação do hipotálamo medial produz agressividade afetiva (ameaça de ataque). (b) A estimulação do hipotálamo lateral evoca a agressividade predatória (ataque silencioso com mordida). (Fonte: Flynn, 1967, p. 45.)



▲ FIGURA 18.14

Um circuito neural para a raiva e para a agressividade. (a) O hipotálamo pode influenciar o comportamento agressivo por meio de projeções para a área tegmentar ventral e para a substância cinzenta periaquedutal. (b) Neste esquema simplificado, a expressão da raiva e da agressividade é controlada por uma via neural que se origina na amígdala, passa pelo hipotálamo, indo para a substância cinzenta periaquedutal (SCPA) e para a área tegmentar ventral.

O Mesencéfalo e a Agressividade. Há duas vias principais pelas quais o hipotálamo envia sinais envolvendo funções neurovegetativas para o tronco encefálico: o **feixe prosencefálico medial** e o **fascículo longitudinal dorsal**. Axônios do hipotálamo lateral fazem parte do feixe prosencefálico medial e se projetam para a **área tegmentar ventral** no mesencéfalo. A estimulação de sítios na área tegmentar ventral pode provocar comportamentos característicos da agressividade predatória, exatamente como a estimulação do hipotálamo lateral. Por outro lado, lesões da área tegmentar ventral podem fazer cessar os comportamentos ofensivos da agressividade. Uma descoberta que sugere influências do hipotálamo no comportamento agressivo por meio de seu efeito na área tegmentar ventral é que a estimulação hipotalâmica não evocará agressividade se o feixe prosencefálico medial for seccionado. É interessante observar que o comportamento agressivo não é inteiramente eliminado por essa cirurgia, sugerindo que essa via é importante quando o hipotálamo estiver envolvido, mas que o hipotálamo não precisa necessariamente estar envolvido.

O hipotálamo medial projeta axônios para a **substância cinzenta periaquedutal (SCPA)** do mesencéfalo através do fascículo longitudinal dorsal. A estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal pode produzir agressividade afetiva, e lesões localizadas nessa região podem fazer cessar esse comportamento. É interessante que o hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo parecem ter influência sobre o comportamento, em parte com base em sinais que chegam originários da amígdala. A Figura 18.14 mostra um circuito simplificado para a raiva e para a agressividade, envolvendo as estruturas que discutimos.

Regulação Serotoninérgica da Raiva e da Agressividade

Uma variedade de estudos sugere que o neurotransmissor serotonina desempenha um papel importante na regulação da raiva e da agressividade. Neurônios serotoninérgicos localizados nos núcleos da rafe do tronco encefálico ascendem no feixe prosencefálico medial, projetando-se ao hipotálamo e a várias estruturas límbicas envolvidas com a emoção (ver Figura 15.13). Em sua maioria, as

evidências experimentais apoiam a **hipótese da deficiência serotoninérgica**, que estabelece que a agressividade seria inversamente relacionada à atividade serotoninérgica.

Um elo entre o neurotransmissor serotonina e a agressividade vem de estudos de agressividade induzida em roedores. Se camundongos machos são isolados em uma pequena gaiola por diversas semanas, cerca de metade deles desenvolverá hiperatividade e comportamento incomumente agressivo ao encontrar posteriormente outros camundongos. Embora o isolamento não tenha efeito no nível de serotonina no encéfalo, há uma redução em sua *taxa de renovação* (a taxa de síntese, liberação e nova síntese). Além disso, essa diminuição é encontrada apenas nos camundongos que posteriormente se tornaram anormalmente agressivos, e não naqueles relativamente não afetados pelo isolamento. Além disso, camundongos fêmeas não se tornam, em geral, agressivos após o isolamento e não apresentam diminuição na taxa de renovação da serotonina. Evidências indicam que fármacos que bloqueiam a síntese ou a liberação de serotonina aumentam o comportamento agressivo. Por exemplo, em um estudo, quando a substância paraclorofenilalanina (PCPA), que bloqueia a síntese de serotonina, foi administrada, os animais mostraram aumento nos ataques a outros animais em suas caixas.

Há pelo menos 14 subtipos de receptores para a serotonina, e parece que os subtipos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} estão envolvidos na modulação da raiva e da agressividade. Por exemplo, vários experimentos mostraram que, em camundongos, agonistas dos receptores 5-HT_{1B} causam uma redução na agressividade, ao passo que antagonistas desses receptores aumentam a agressividade. Com base nesses resultados farmacológicos, poderíamos prever que camundongos deficientes para o receptor 5-HT_{1B} seriam mais agressivos que animais normais. De modo consistente com esse raciocínio, foi observado em alguns estudos que camundongos nocaute para o receptor 5-HT_{1B} apresentam comportamento mais agressivo. Outros experimentos, contudo, nos fornecem um cenário algo distinto, sugerindo que esses camundongos nocaute não seriam necessariamente mais agressivos, e sim mais impulsivos.

A relação entre a serotonina e a agressividade é similar nos primatas que têm sido estudados. Por exemplo, pesquisadores observaram que a dominância hierárquica em uma colônia de macacos vervet (ou macacos verdes da África) podia ser manipulada ao se injetar nos animais fármacos que aumentavam ou diminuíam a atividade serotoninérgica. O comportamento desses animais foi consistente: maior agressividade estava associada à menor atividade serotoninérgica. Havia, contudo, um interessante senão sociológico: a agressividade não estava correlacionada à dominância no grupo. Se o macho dominante era removido, a posição superior na hierarquia era tomada por um animal com atividade serotoninérgica artificialmente *acentuada* (i.e., um animal ao qual fora administrado um precursor da serotonina ou um inibidor de sua recaptação, e que era *menos* agressivo). Por sua vez, a injeção de fármacos que reduziam a função serotoninérgica (antagonistas da serotonina) correlacionou-se com o desfecho de os animais tornarem-se subordinados. Os animais subordinados eram, na verdade, significativamente mais propensos a iniciarem a agressão. De modo interessante, o macho dominante menos agressivo obteve seu *status* devido à sua capacidade de recrutar as fêmeas para apoiarem a sua posição.

Em seres humanos, há um grande número de relatos de uma correlação negativa entre a atividade serotoninérgica e a agressividade. Por exemplo, em um estudo em homens militares que haviam sido diagnosticados com transtornos de personalidade, observou-se que a agressividade apresentou relação inversa com os níveis de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina, no líquido cefalorraquiano. Questões acerca da generalização da

correlação entre serotonina e agressividade foram levantadas, contudo, quando pessoas de diferentes idades e pessoas sem transtornos de personalidade foram examinadas. Assim como no caso dos estudos em animais, uma correlação é frequentemente relatada, mas a realidade é provavelmente mais complexa.

Muitos cientistas concordariam que a serotonina está envolvida na modulação da raiva e do comportamento agressivo. As evidências apresentadas aqui sugerem uma correlação inversa entre agressividade e atividade do sistema serotoninérgico no encéfalo. Alguns cientistas que estudam esse tema, contudo, consideram essa relação por demais simplista. Animais apresentam comportamento agressivo por uma variedade de razões, e a serotonina não está igualmente envolvida em todas as formas de agressividade. De um ponto de vista mecanístico, o sistema é complexo. Os neurônios serotoninérgicos projetam-se amplamente para o encéfalo. Receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} estão distribuídos amplamente e apresentam, assim como os demais receptores da serotonina, interações com outros sistemas de neurotransmissores. Além disso, há uma retroalimentação negativa no sistema, pois muitos dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} são autorreceptores (ver Capítulo 5). Alguns autorreceptores nos neurônios da rafe que inervam amplamente o encéfalo com serotonina são pré-sinápticos. A ativação desses receptores inibe a liberação de serotonina em todo o encéfalo. Com essa retroalimentação negativa, a liberação de serotonina afeta os neurônios da rafe, de modo a reduzir uma posterior liberação desse neurotransmissor. Devido à diversidade de localizações e de funções dos receptores, a interpretação de experimentos farmacológicos e utilizando animais nocaute é algo desafiador; novas abordagens são necessárias para deslindar os detalhes das relações entre serotonina, raiva e comportamento agressivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos sabemos o que são as emoções – aqueles sentimentos que chamamos de felicidade, tristeza, e assim por diante. Mas o que são exatamente esses sentimentos? Como evidenciado pelas diversas teorias que consideramos, há uma grande incerteza a respeito. Mais de cem anos após a teoria de James-Lange ter sido proposta, ainda existe controvérsia acerca do grau em que as emoções causam mudanças no corpo ou as mudanças no corpo causam emoções. Sabemos, de fato, a partir de estudos com imageamento do encéfalo, que as emoções estão associadas a uma ampla ativação encefálica. Algumas das estruturas envolvidas são parte do sistema límbico, ao passo que outras estruturas não o são. Contudo, mesmo tendo imagens da atividade encefálica em vários estados emocionais, a compreensão das bases neurais da experiência emocional é algo desafiador. Não sabemos quais das áreas ativadas são responsáveis pelos sentimentos. Será a área mais ativa, todas elas ou algo mais? Como devemos interpretar a observação de que algumas estruturas encefálicas são ativadas em múltiplos estados emocionais, ao passo que outras são mais específicas para determinadas emoções? Por sinal, será correto pensar na atividade encefálica como refletindo sentimentos, ou os sentimentos seriam sensações emergentes com base em combinações de neurônios ativos, nenhum dos quais independentemente sinalizando uma emoção?

Neste capítulo, enfocamos um punhado de estruturas encefálicas para as quais existem evidências especialmente convincentes de seu envolvimento na emoção. Uma forma de olharmos para o atual estado do conhecimento é que a combinação de estudos envolvendo lesões, estimulação encefálica e imageamento do encéfalo tem feito um bom trabalho na identificação de estruturas candidatas ao processamento emocional. Temos um bom trabalho ainda para determinar quais das várias áreas corticais e subcorticais contribuem para esse processamento.

As experiências emocionais são o resultado de interações complexas entre estímulos sensoriais, circuitos encefálicos, experiências passadas e atividade de sistemas de neurotransmissores. À luz dessa complexidade, provavelmente não deveríamos ficar surpresos de que os seres humanos podem exibir um amplo espectro de transtornos emocionais e de humor, como veremos no Capítulo 22.

Quando pensar acerca das bases neurais da emoção, tenha em mente que as estruturas aparentemente envolvidas na emoção também têm outras funções. Durante um tempo considerável após Broca ter definido o lobo límbico, acreditou-se que ele seria basicamente um sistema olfatório. E, embora nossa perspectiva tenha mudado muito desde o tempo de Broca, partes do encéfalo envolvidas no olfato foram incluídas na definição de sistema límbico. Veremos, no Capítulo 24, que algumas das estruturas límbicas são também importantes para o aprendizado e para a memória. Emoções são experiências nebulosas que influenciam nossos encéfalos e nosso comportamento de muitas formas, assim parece ser lógico que o processamento emocional deva estar entrelaçado com outras funções encefálicas.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

neurociências afetivas (p. 616)

Primeiras Teorias da Emoção

teoria de James-Lange (p. 617)

teoria de Cannon-Bard (p. 617)

emoção inconsciente (p. 619)

O Sistema Límbico

lobo límbico (p. 622)

circuito de Papez (p. 622)

sistema límbico (p. 624)

Teorias da Emoção e Representações Neurais

teorias da emoção básica (p. 626)

emoções básicas (p. 626)

teorias dimensionais da emoção (p. 627)

teorias psicológico-construcionistas da emoção (p. 628)

O Medo e a Amígdala

síndrome de Klüver-Bucy (p. 630)

amígdala (p. 631)

medo aprendido (p. 633)

Raiva e Agressividade

agressividade predatória (p. 636)

agressividade afetiva (p. 636)

psicocirurgia (p. 637)

raiva simulada (p. 638)

feixe prosencefálico medial (p. 640)

fascículo longitudinal dorsal (p. 640)

substância cinzenta periaquedutal (SCPA) (p. 640)

hipótese da deficiência serotoninérgica (p. 641)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. De acordo com as teorias da emoção de James-Lange e de Cannon-Bard, qual a relação entre a ansiedade que você sentiria se despertasse atrasado para um exame importante e as suas respostas físicas a essa situação? Você experimentaria ansiedade antes ou após o aumento da frequência cardíaca?
2. Como a definição do sistema límbico e as ideias acerca de sua função mudaram desde os tempos de Broca?
3. Quais procedimentos produzem uma reação anormal de raiva em um animal experimental? Podemos saber que o animal sente raiva?
4. Quais mudanças na emoção foram observadas após lobotomia temporal em macacos por Klüver e Bucy? Das numerosas estruturas anatômicas que eles removeram, quais se acredita estarem mais fortemente relacionadas a mudanças no temperamento?
5. Por que a realização de uma amigdalectomia bilateral em um macaco dominante em uma colônia resulta na mudança desse macaco para uma posição subordinada?
6. Quais hipóteses sobre as estruturas límbicas são o fundamento do tratamento cirúrgico dos transtornos emocionais?
7. O fármaco fluoxetina (Prozac) é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Como essa substância poderia afetar o nível de ansiedade e de agressividade de uma pessoa?
8. O que distingue as teorias da emoção: teorias básicas da emoção, teorias dimensionais e teorias psicológico-construcionistas?
9. Como os padrões de ativação encefálica diferem para a tristeza e o medo?

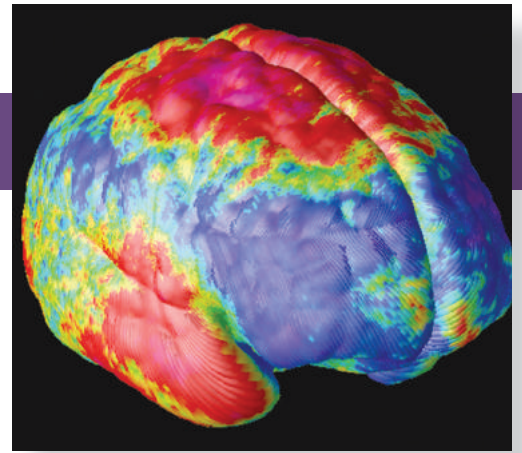


LEITURAS ADICIONAIS

- Barrett LF, Satpute AB. 2013. Large-scale networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 23:361-372.
- Daglish T. 2004. The emotional brain. *Nature Reviews* 5:582-589.
- Dolan RJ. 2002. Emotion, cognition and behavior. *Science* 298:1191-1194.
- Duke AA, Bell R, Begue L, Eisenlohr-Moul T. 2013. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 139:1148-1172.
- Gendron M, Barrett LF. 2009. Reconstructing the past: a century of ideas about emotion in psychology. *Emotion Review* 1:316-339.
- Gross CT, Canteras NS. 2012. The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience* 13:651-658.
- Hamann S. 2012. Mapping discrete and dimensional emotions onto the brain: controversies and consensus. *Trends in Cognitive Sciences* 16:458-466.
- LeDoux J. 2012. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 73:653-676.
- Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. 2012. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences* 35:121-143.
- McGaugh JL. 2004 The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* 27:1-28.

CAPÍTULO 19

Os Ritmos do Encéfalo e o Sono



INTRODUÇÃO

O ELETRENEFALOGRAMA

Registrando Ondas Encefálicas

QUADRO 19.1 A ROTA DA DESCOBERTA: O Quebra-Cabeça dos Ritmos Encefálicos, por Stephanie R. Jones

Ritmos do EEG

Mecanismos e Significados dos Ritmos Encefálicos

A Geração dos Ritmos Sincrônicos

Funções dos Ritmos Encefálicos

As Crises Epilépticas

O SONO

Os Estados Funcionais do Encéfalo

O Ciclo do Sono

QUADRO 19.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Caminhando, Falando e Gritando em seu Sono

Por Que Nós Dormimos?

QUADRO 19.3 DE ESPECIAL INTERESSE: A Mais Longa Vigília de um Noctívago

Funções dos Sonhos e do Sono REM

Mecanismos Neurais do Sono

A Vigília e o Sistema Ativador Reticular Ascendente

QUADRO 19.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Narcolepsia

O Ato de Adormecer e o Estado Não REM

Mecanismos do Sono REM

Fatores Promotores do Sono

Expressão Gênica Durante o Sono e a Vigília

RITMOS CIRCADIANOS

Os Relógios Biológicos

O Núcleo Supraquiasmático: um Relógio Encefálico

QUADRO 19.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Relógios de *Hamsters* Mutantes

Mecanismos do NSQ

CONSIDERAÇÕES FINAIS

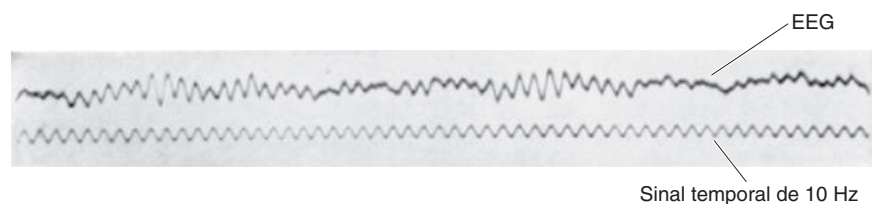
INTRODUÇÃO

A Terra tem um ambiente rítmico. Temperatura, precipitações e fotoperíodo variam de acordo com as estações; as variações de claro e escuro e o fluxo e refluxo das marés ocorrem diariamente. Para competir de forma efetiva e, portanto, sobreviver, o comportamento de um animal deve oscilar segundo as cadências de seu meio ambiente. Os encéfalos desenvolveram uma variedade de sistemas para o controle rítmico. O sono e a vigília são os comportamentos periódicos mais nítidos. Alguns ritmos controlados pelo encéfalo, porém, têm períodos muito mais longos, como nos animais que hibernam, e muitos ritmos têm períodos mais curtos, como os ciclos da respiração, os passos de uma caminhada, os estágios repetitivos de uma noite de sono e os ritmos elétricos do córtex cerebral. As funções de alguns ritmos são óbvias, de outros são obscuras e alguns ritmos indicam uma patologia.

Neste capítulo, examinaremos alguns ritmos encefálicos que selecionamos, iniciando pelos rápidos e prosseguindo com os lentos. O prosencéfalo, sobretudo o córtex cerebral, produz uma variedade de ritmos elétricos rápidos, que são facilmente mensuráveis e que se correlacionam intimamente com alguns comportamentos interessantes, incluindo o sono. Discutiremos o eletrencefalograma, ou EEG, pois esse é o método clássico de registro de ritmos cerebrais e é essencial para estudos do sono. O sono é tratado em detalhes porque ele é complexo, onipresente e o apreciamos tanto. Por fim, resumiremos o que é conhecido sobre os marcadores de tempo, que regulam os aumentos e as diminuições diários de nossos hormônios, da temperatura, do nível de alerta e do metabolismo. Quase todas as funções fisiológicas mudam de acordo com ciclos diários, chamados de *ritmos circadianos*. Os relógios que regulam os ritmos circadianos estão no encéfalo, calibrados pelo sol por meio do sistema visual, e influenciam profundamente nossa saúde e bem-estar.

O ELETRENECEFALOGRAMA

Às vezes, a floresta é mais interessante do que as árvores. Da modo similar, frequentemente estamos menos interessados nas atividades de neurônios isolados do que na compreensão da atividade de uma grande população de neurônios. O **eletrencefalograma (EEG)** é uma medida de atividade elétrica a partir da superfície do crânio que nos permite vislumbrar a atividade generalizada do córtex cerebral. As raízes do EEG estão em um trabalho realizado pelo fisiologista inglês Richard Caton, em 1875. Utilizando um mecanismo primitivo sensível à voltagem, Caton fez registros elétricos a partir da superfície dos encéfalos de cães e de coelhos. O EEG humano foi descrito pela primeira vez, em 1929, pelo psiquiatra austríaco Hans Berger, que observou que os EEGs do sujeito acordado e dormindo são notavelmente diferentes. A Figura 19.1 mostra um de seus primeiros registros publicados, obtido de seu filho de 15 anos, Klaus. Hoje, o EEG é utilizado principalmente para ajudar a diagnosticar certas condições neurológicas, principalmente crises epilépticas, e para propósitos de pesquisa, particularmente para estudar os estágios do sono e os processos cognitivos durante a vigília.



► **FIGURA 19.1**
O primeiro ritmo EEG humano publicado. (Fonte: Berger, 1929.)

Registrando Ondas Encefálicas

O registro de um EEG é relativamente simples. O método é geralmente não invasivo e indolor. Inúmeras pessoas têm dormido por noites inteiras usando eletrodos de EEG, no conforto dos laboratórios de pesquisa do sono (Figura 19.2). Os eletrodos são fios condutores fixados ao escalpo, com adesivo condutor para assegurar uma conexão de baixa resistência. A Figura 19.3 mostra uma configuração comum de EEG, na qual cerca de duas dúzias de eletrodos são afixados em posições-padrão da cabeça e conectados a bancos de amplificadores e aparelhos de registro. Pequenas flutuações de voltagem, geralmente poucas dezenas de microvolts (μV) de amplitude, são medidas entre pares de eletrodos selecionados. Diferentes regiões do encéfalo – anterior e posterior, esquerda e direita – podem ser examinadas pela seleção de pares apropriados de eletrodos. Um registro de EEG típico é um conjunto de muitos traçados irregulares simultâneos, indicando alterações de voltagem entre pares de eletrodos.

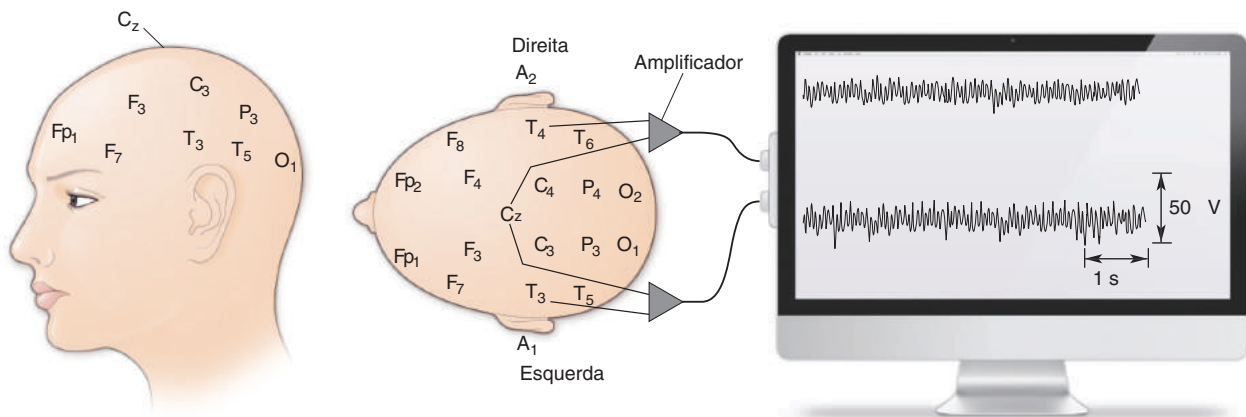
Qual parte do sistema nervoso gera as flutuações e oscilações de um EEG? Um EEG mede, principalmente, a voltagem gerada pelas correntes que fluem durante a excitação sináptica dos dendritos de muitos neurônios piramidais no córtex cerebral, o qual se situa logo abaixo da superfície cranial e constitui 80% da massa encefálica. Entretanto, a contribuição elétrica de qualquer neurônio cortical isolado é excessivamente pequena, e o sinal deve penetrar várias camadas de tecido não neural, incluindo meninges, fluidos, ossos do crânio e pele, para atingir os eletrodos (Figura 19.4). Portanto, são necessários muitos milhares de neurônios subjacentes, ativados conjuntamente, para gerar um sinal de EEG grande o suficiente para ser plenamente visualizado.

Isso tem uma consequência interessante: a amplitude do sinal do EEG depende fortemente, em parte, de quão *sincrônica* é a atividade dos neurônios subjacentes. Quando um grupo de células é excitado simultaneamente, os diminutos sinais somam-se para gerar um sinal grande na superfície. Contudo, quando cada célula recebe a mesma quantidade de excitação, mas as excitações estão temporalmente dispersas, os sinais somados são escassos e irregulares (Figura 19.5). Observe que, neste caso, o *número* de células ativadas e a *quantidade total de excitação* podem não ter variado, apenas variando o momento em que a atividade ocorre. Se a excitação sincrônica desse grupo de células for repetida várias vezes, o EEG resultante consistirá em grandes ondas rítmicas. Com frequência, descrevemos os sinais rítmicos do EEG em termos de sua



▲ FIGURA 19.2

Um sujeito em um estudo sobre o sono. Este é o norte-americano Nathaniel Kleitman, pesquisador do sono e codescobridor do sono REM. As marcas brancas em sua cabeça são fitas adesivas firmando os eletrodos do EEG, e os adesivos próximos a seus olhos seguram os eletrodos que monitoram os movimentos dos olhos. (Fonte: Carskadon, 1993.)

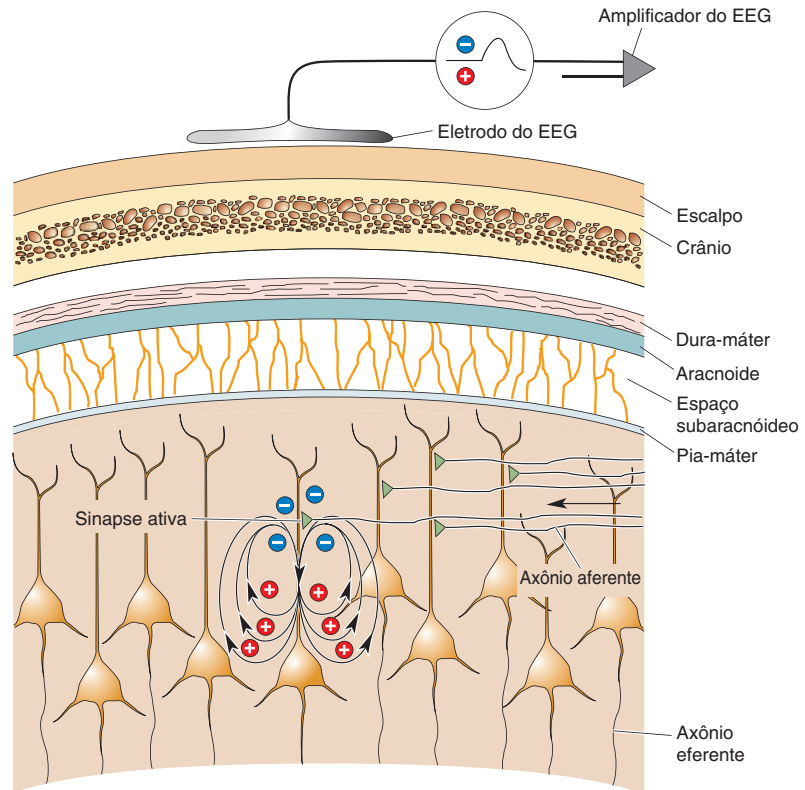


▲ FIGURA 19.3

Posições-padrão para a colocação dos eletrodos para o EEG. A, aurícula (ou orelha); C, central; Cz, vértex; F, frontal; Fp, fronto-polar; O, occipital; P, parietal; T, temporal. Os cabos dos pares de eletrodos estão conectados aos amplificadores, cada um deles registrando medidas de diferenças de voltagem entre dois pontos no couro cabeludo. Os sinais de saída de cada amplificador são armazenados em um computador para análise e para visualização.

► FIGURA 19.4

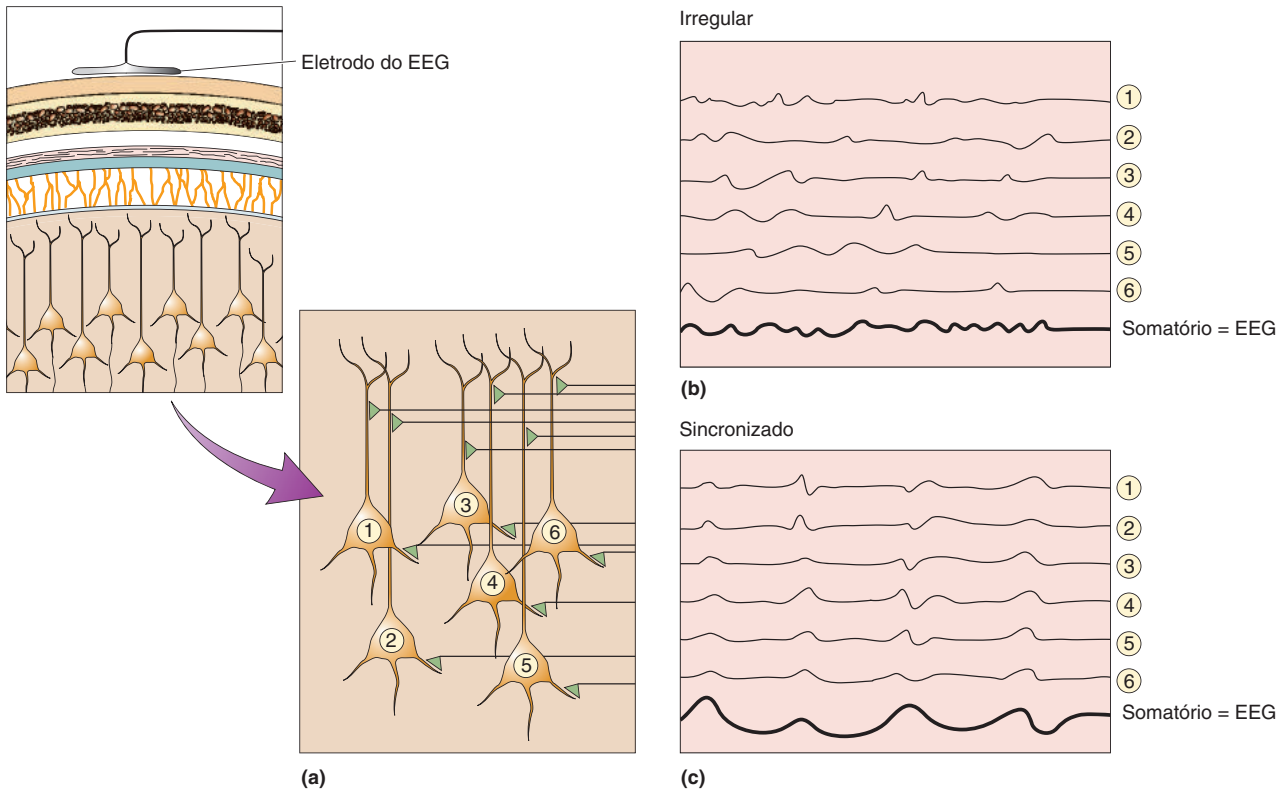
Geração de campos elétricos muito pequenos por correntes sinápticas em células piramidais. Neste caso, a sinapse ativa está na parte superior do dendrito. Quando o axônio aferente dispara, o terminal pré-sináptico libera glutamato, o qual abre canais de cátions. A corrente positiva flui para dentro do dendrito, deixando uma leve negatividade no líquido extracelular. A corrente difunde-se pelo dendrito e escapa de suas partes mais profundas, deixando o líquido levemente positivo naqueles locais. O eletrodo do EEG (que forma um par com um segundo eletrodo, localizado a uma certa distância) mede esse padrão por meio de espessas camadas de tecidos. Somente com a contribuição das pequenas voltagens de milhares de células é que o sinal pode ser suficientemente intenso para ser detectado na superfície do escalpo. (Observe que, por convenção, nos registros de EEG, plotam-se para cima os sinais de valor negativo.)



amplitude relativa, sugerindo o quanto a atividade subjacente é sincrônica (embora outros fatores, principalmente o número de neurônios ativos, também possam contribuir para a amplitude).

Uma forma alternativa de registrar os ritmos do córtex cerebral é por meio de uma **magnetencefalografia (MEG)**. Lembre-se, da física, que, sempre que há um fluxo de corrente elétrica, um campo magnético será gerado de acordo com a “regra da mão direita” (levante frouxamente a sua mão direita; se o polegar aponta na direção do fluxo da corrente, os demais dedos encurvados indicam a direção do campo magnético). É evidente que, quando os neurônios geram uma corrente, como na Figura 19.4, eles também devem produzir um campo magnético. O campo magnético gerado, porém, é minúsculo. Uma alta atividade encefálica, com a contribuição de muitos neurônios ativados sincronicamente, gerará um campo cuja força será apenas de um bilionésimo do campo magnético gerado pela Terra, próximo aos cabos de força e ao campo gerado pelo movimento de objetos metálicos distantes, como elevadores e carros. A detecção dos infinitesimais sinais magnéticos do encéfalo, em meio aos sinais produzidos pelas relativamente imensas fontes de “ruído” magnético no ambiente, é análoga a ouvir os passos de um camundongo em meio a um concerto de rock! Isso requer uma sala especialmente adaptada para bloquear o ruído magnético externo e um dispendioso instrumento com detectores magnéticos altamente sensíveis, resfriados com hélio líquido a -269°C (Figura 19.6).

As capacidades da MEG complementam aquelas de outros métodos que avaliam a função encefálica. A MEG é muito melhor que o EEG para localizar as fontes de atividade neural no encéfalo, sobretudo aquelas bem abaixo da superfície. Como o EEG, a MEG pode registrar flutuações rápidas da atividade neural que são extremamente rápidas para serem detectadas por imageamento usando ressonância magnética funcional (IRMf) ou tomografia por emissão de pósitrons



▲ FIGURA 19.5

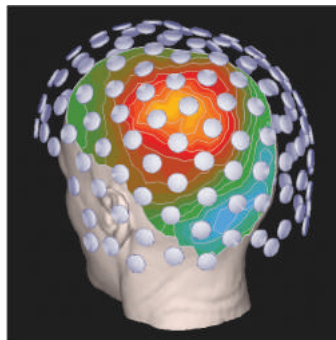
Geração de grandes sinais do EEG pela atividade sincrônica. (a) Na população de células piramidais localizada sob um eletrodo de EEG, cada neurônio recebe muitas aferências sinápticas. (b) Se as aferências disparam a intervalos irregulares, as respostas das células piramidais não serão sincrônicas, e a atividade somada detectada pelo eletrodo tem amplitude pequena. (c) Se o mesmo número de aferências dispara em uma estreita janela de tempo, de modo que as respostas das células piramidais sejam sincrônicas, a amplitude do EEG resultante é muito maior.



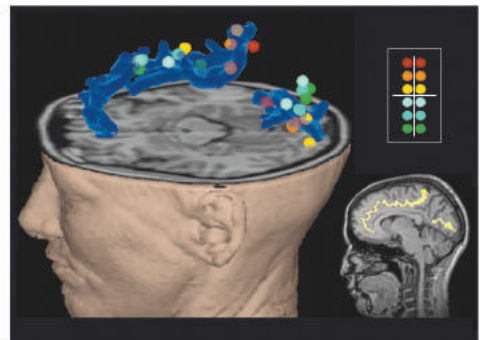
(a)

◀ FIGURA 19.6

Magnetencefalografia (MEG). (a) Uma pessoa submetida a um esquadrinhamento encefálico por meio de MEG. (b) Os minúsculos sinais magnéticos gerados pelos neurônios no encéfalo são detectados por um conjunto de 150 detectores magnéticos bastante sensíveis. (c) Os pesquisadores utilizam os sinais para calcular as localizações das fontes de atividade neural (codificados por meio de cores, nesta imagem). (Fontes: parte a, http://infocenter.nimh.nih.gov/il/public_il/image_details.cfm?id=80; partes b e c, Los Alamos National Laboratory.)



(b)



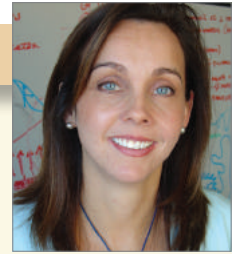
(c)



QUADRO 19.1 A ROTA DA DESCOBERTA

O Quebra-Cabeça dos Ritmos Encefálicos

por Stephanie R. Jones



Sempre amei um bom enigma, e haverá melhor enigma que compreender como nossos encéfalos formam percepções e determinam ações? Mas esse não foi o quebra-cabeça que me propus a solucionar no início de minha carreira. Minha natureza analítica levou-me a buscar um Ph.D. em matemática, na Universidade de Boston. Eu pretendia estudar a matemática do caos, mas, assim como ocorre com muitas carreiras, meu caminho inesperadamente sofreu um desvio. Estava há um ano na pós-graduação, quando a matemática Nancy Kopell estabeleceu o Centro para a BioDinâmica, catalisando um interesse crescente na aplicação da teoria de sistemas dinâmicos para o estudo dos fenômenos biológicos, incluindo as neurociências. Após assistir a algumas aulas de neurociências, eu sabia que esse era um quebra-cabeça que eu queria ajudar a resolver. Para minha sorte, Nancy aceitou ser minha orientadora. Comecei utilizando matemática para estudar a atividade rítmica em representações simplificadas de circuitos neurais, como a rede central de geração de padrões que regula o nado do lagostim. Na época em que terminei meu Ph.D. em matemática, eu estava apaixonada pelas neurociências. Eu sabia que queria aplicar meu conhecimento para compreender a dinâmica do encéfalo humano. Pouco sabia eu acerca de quantas peças havia naquele quebra-cabeça!

Durante a próxima década, estudei os ritmos do encéfalo humano usando magnetencefalografia (MEG) no centro de imageamento encefálico, no Hospital Geral de Massachusetts (MGH, Massachusetts General Hospital). No MGH, minha rota

para a descoberta foi novamente delineada pelos dons de fantásticos supervisores e colegas. O primeiro é agora um grande colaborador, o neurofisiologista Chris Moore, que, na época, realizava seu pós-doutorado. Chris me explicou nuances das neurociências e a ideia de que o sistema somatossensorial era o “sistema ideal para estudo”, devido à representação topográfica do corpo, semelhante a um quebra-cabeça, o homúnculo (ver Figura 12.19). Com a MEG, começamos a estudar a percepção tátil, como, por exemplo, a detecção de leves batidas com as pontas dos dedos, em seres humanos. A noção de Chris de que esse sistema seria o “ideal” era fortuita, como descobrimos de uma forma surpreendente com a supervisão do físico Matti Hämäläinen, diretor do centro de MEG. Matti ensinou-me os prós e contras da coleta de dados usando MEG e, o que é importante, a física eletromagnética subjacente a esses sinais encefálicos. Aprendi que as correntes intracelulares dentro dos longos e alinhados dendritos dos neurônios piramidais são geradoras primárias dos sinais de campo magnético registrados. Além disso, os neurônios piramidais no córtex somatossensorial primário (S1) estão “idealmente” orientados para produzir fortes sinais na MEG durante batidas de dedos que podem ser localizadas com bom grau de confiança na representação da mão em S1. Isso nos permitiu fazer estudos cuidadosos a respeito dos geradores neurais de ritmos encefálicos.

Assim como nos registros usando MEG (e EEG), as atividades dominantes a partir de S1 são ritmos de baixa frequência e alta amplitude, incluindo os ritmos beta de 15 a 29 Hz. Des-

(TEP) (ver Quadro 7.3). No entanto, a MEG não pode fornecer imagens com o detalhamento espacial do IRMf. Outra diferença importante é que EEG e MEG medem diretamente a atividade de neurônios, ao passo que IRMf e TEP medem alterações no fluxo sanguíneo ou no metabolismo, os quais são controlados, em parte, pela atividade neuronal, mas também podem sofrer influência de outros fatores fisiológicos. A MEG está sendo utilizada atualmente em estudos experimentais do encéfalo humano e suas funções cognitivas e, ainda, como auxiliar para o diagnóstico de epilepsia e de distúrbios de linguagem (Quadro 19.1).

Ritmos do EEG

Os ritmos do EEG variam consideravelmente e correlacionam-se frequentemente com determinados estados do comportamento (como os níveis de atenção, sono ou vigília) e com patologias (como crises epiléticas ou coma). A Figura 19.7 mostra parte de um EEG normal. O encéfalo pode gerar ritmos que vão de muito lentos, aproximadamente 0,05 Hz, a muito rápidos, aproximadamente 500 Hz ou mais. Os principais ritmos do EEG são divididos em categorias em função de suas frequências, e cada intervalo de frequências é denominado por meio de uma letra grega. *Ritmos delta* são lentos, com menos de 4 Hz, frequentemente com grande amplitude e são uma característica do sono profundo. *Ritmos teta* têm de 4 a 7 Hz e podem ocorrer nos estados de sono e de vigília. *Ritmos alfa* têm cerca de 8 a 13 Hz, são maiores sobre o córtex occipital e estão associados a estados calmos, de vigília;

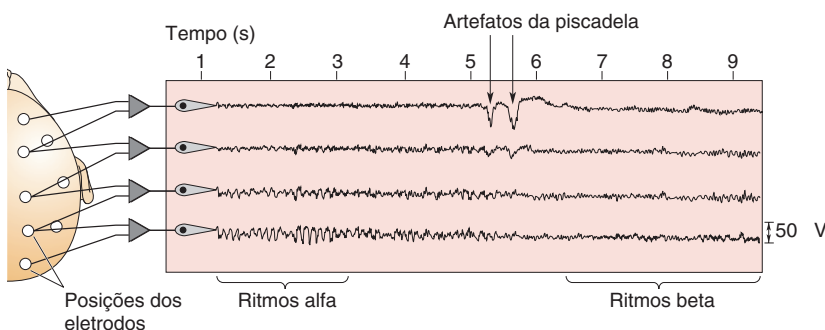
cobrimos que, quando um indivíduo direciona sua atenção a seu dedo antes que o dedo receba leves batidas, os ritmos beta na área da mão em S1 diminuem, em comparação com o que ocorria quando a atenção do indivíduo estava direcionada a outra coisa. A atenção e a redução dos ritmos beta correlaciona-se com um aumento da capacidade do indivíduo de sentir um leve tapinha. Nossos resultados foram similares aos achados prévios no córtex visual, sugerindo que os ritmos beta possam sinalizar processos inibitórios em áreas sensoriais do córtex. Por quê? O que têm esses ritmos, se têm algo, que os liga a uma redução na percepção? E por que, em condições como na doença de Parkinson, os ritmos beta encontram-se mais altamente expressos no córtex motor, com uma redução correspondente nas ações motoras?

Para investigar essa peça do quebra-cabeça, voltei-me às minhas raízes matemáticas e comecei a construir um modelo neural computacional para estudar as origens desses ritmos. Minhas pesquisas prévias haviam me dado intuições sólidas acerca de como ritmos estáveis podem emergir a partir de circuitos neurais. Contudo, após muita investigação usando representações matemáticas simplificadas dos circuitos neurais (p. ex., condensando a atividade de todo um neurônio para um único ponto), eu percebi que esses modelos simplesmente não podiam reproduzir sinais que se assemelhavam aos registros. A seguir, usei como base o trabalho pioneiro de Yoshio Okada, que havia combinado modelagem experimental e matemática para compreender sinais MEG de neurônios piramidais. Equipada com meu conhecimento da biofísica necessária para compreender a MEG, construí modelos mais complexos que incluíam detalhes da estrutura e da fisiologia de neurônios piramidais e de outros tipos de neurônios corticais. Essa empreitada durou diversos anos, durante os quais também ocorreu o nascimento do primeiro de meus três filhos.

Para minha grande alegria, o modelo detalhado forneceu previsões novas e não intuitivas acerca dos ritmos. De modo mais específico, ele pode prever que os ritmos beta emergem da integração de dois conjuntos de sinais de entrada sinápticos, que são aproximadamente sincrônicos e que excitam diferentes partes dos dendritos das células piramidais. Esses sinais de entrada induzem correntes elétricas alternadas nos dois sentidos dentro dos dendritos, para reproduzir ritmos que eram notavelmente consistentes com os registros. O modelo não apenas explicava muitas características dos ritmos MEG em S1, mas também sugeria como esses ritmos influenciavam o processo sensorial. Posteriormente, testei essas previsões secundárias com os dados de MEG e, para minha surpresa, eles foram confirmados! Essa descoberta era emocionante, pois o modelo matemático estava agora prevendo como seriam os dados obtidos de novos experimentos. Finalmente, pecinhas do quebra-cabeça estavam se ajustando!

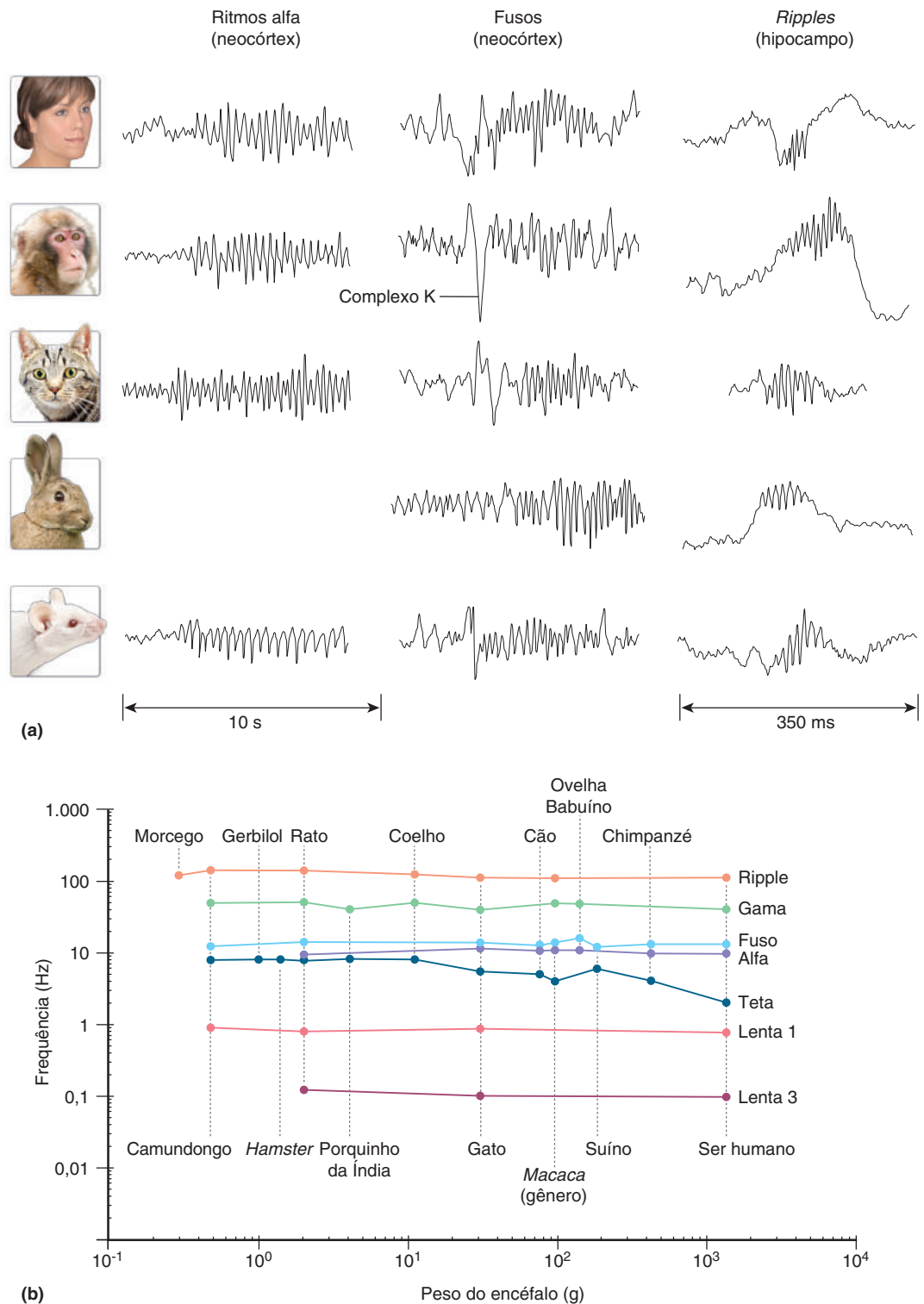
A concordância entre os resultados obtidos com o modelo e os registros humanos nos dá confiança nas previsões do modelo acerca de como os neurônios geram os ritmos beta. Ainda mais importante, o modelo sugere como os ritmos influenciam a função encefálica. Por meio de uma colaboração continuada com Chris Moore e outros neurofisiologistas e neurocirurgiões, estamos atualmente testando previsões derivadas do modelo utilizando registros obtidos com eletrodos. Podemos descobrir que as peças do quebra-cabeça não se ajustam exatamente como o modelo sugere. Contudo, por meio de colaborações e das interações de métodos interdisciplinares, estou convencida de que podemos construir pontes de interpretação entre a atividade neural e as funções encefálicas humanas. A resolução deste quebra-cabeça dos ritmos encefálicos será um passo importante e excitante em nossos caminhos.

ritmos mu são similares em frequência aos ritmos alfa, mas são maiores sobre áreas motoras e somatossensoriais. *Ritmos beta* têm cerca de 15 a 30 Hz. *Ritmos gama* são relativamente rápidos, variando de aproximadamente 30 a 90 Hz, e sinalizam um córtex ativado ou alerta. Ritmos adicionais incluem os *fusos*, breves ondas de 8 a 14 Hz associadas ao sono, e *ripples*, breves surtos de oscilações de 80 a 200 Hz. Uma observação interessante acerca dos ritmos do EEG é que suas características são notavelmente similares entre encéfalos de mamíferos de distintas espécies, de camundongos a seres humanos, apesar das diferenças de 17 mil vezes na massa encefálica (Figura 19.8).



◀ **FIGURA 19.7**

Um EEG normal. O sujeito está acordado e quieto e os sítios de registro estão indicados à esquerda. Os primeiros segundos mostram uma atividade alfa normal, com frequências de 8 a 13 Hz e com maior amplitude nas regiões occipitais. Aproximadamente na metade do traçado do registro, o sujeito abriu os olhos, o que é sinalizado pelos grandes artefatos da piscadela no traçado superior (setas) e pelos ritmos alfa estarem suprimidos.



▲ FIGURA 19.8

Ritmos do EEG em diferentes espécies. (a) Exemplos de ritmos alfa, fusos e ripples obtidos de ser humano, *Macaca* (gênero), gato, coelho e rato. Observe que a calibração de 10 s para ritmos alfa também se aplica aos fusos. (b) Relação entre o peso do encéfalo e a principal frequência para cada tipo de ritmo do EEG entre diferentes espécies. Cada linha colorida representa a frequência de um único tipo de ritmo registrado de diferentes espécies (a ausência de dados acerca de determinado ritmo para uma espécie não necessariamente significa que a espécie não apresente tal ritmo). Observe quão pequena é a variabilidade das propriedades dos ritmos do EEG a despeito da grande variabilidade de tamanhos dos encéfalos. (Fonte: Buzsáki et al., 2013.)

Enquanto a análise de um EEG não pode nos dizer *o que* uma pessoa está pensando, ela pode nos ajudar a saber *se* uma pessoa está pensando. Em geral, ritmos de baixa amplitude e alta frequência estão associados à vigília e ao estado de alerta ou aos estágios do sono em que ocorrem os sonhos. Ritmos de baixa frequência e alta amplitude estão associados a estados de sono sem sonhos, certos estados sob ação de drogas ou à condição patológica do coma. Isso é lógico, pois quando o córtex está mais ativamente envolvido no processamento de informações, sejam essas geradas por aferências sensoriais ou por processos internos, o nível de atividade dos neurônios corticais está relativamente alto, mas também dessincronizado. Em outras palavras, cada neurônio ou um grupo muito pequeno de neurônios está fortemente envolvido em um aspecto um pouco diferente de uma tarefa cognitiva complexa, disparando rapidamente, mas não simultaneamente, à maioria de seus vizinhos neurônios. Isso leva à baixa sincronia, de modo que a amplitude do EEG é baixa e os ritmos gama e beta dominam. Em contrapartida, durante o sono profundo, os neurônios corticais não estão ocupados com o processamento da informação, e a maior parte deles está excitada de maneira fásica, por uma aferência rítmica e lenta, igual para todos. Nesse caso, a sincronia é alta, e, portanto, a amplitude do EEG também é.

Mecanismos e Significados dos Ritmos Encefálicos

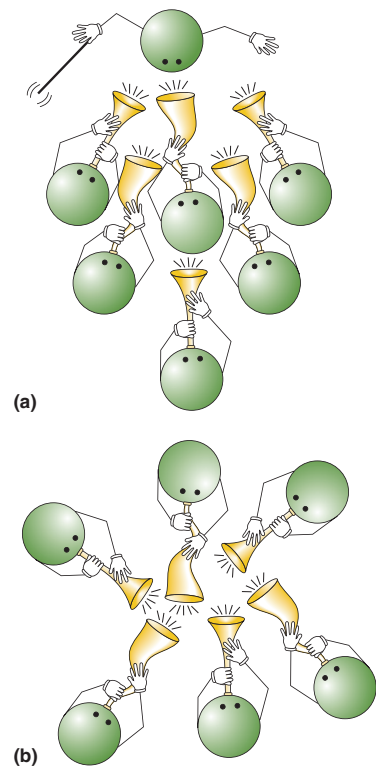
Os ritmos elétricos são abundantes no córtex cerebral. Mas como são gerados e quais funções eles exercem (se é que exercem alguma função)? Analisaremos cada uma dessas questões.

A Geração dos Ritmos Sincrônicos. A atividade de um grande número de neurônios produzirá oscilações sincronizadas de duas maneiras fundamentais: (1) esses neurônios podem obter as informações de um relógio central, ou marca-passo, ou (2) podem compartilhar ou distribuir a função de marcador de tempo entre eles, excitando ou inibindo um ao outro. O primeiro mecanismo é análogo a uma banda com um maestro, com cada músico tocando rigorosamente no momento certo, de acordo com a batida da batuta do maestro (Figura 19.9a). O segundo mecanismo é mais sutil, uma vez que o ritmo surge do comportamento coletivo dos próprios neurônios corticais. Musicalmente, é mais como uma sessão de improvisação no jazz (Figura 19.9b).

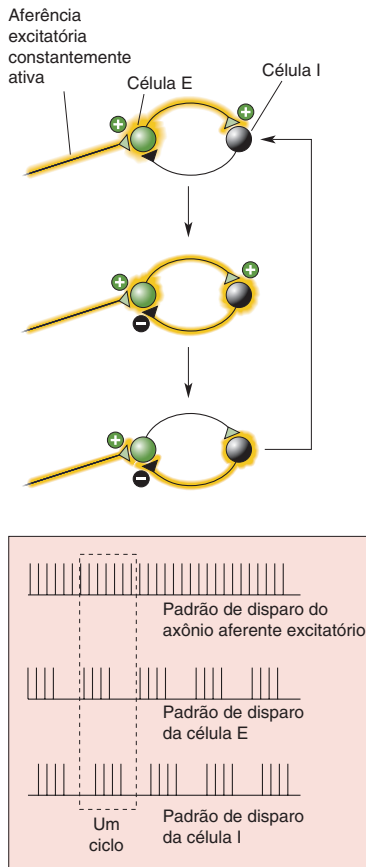
O conceito de ritmo sincrônico compartilhado pode ser facilmente demonstrado por um grupo de pessoas, mesmo não sendo músicos. Simplesmente diga a eles para começarem a bater palmas, sem lhes dar qualquer instrução acerca de quão rapidamente bater ou qual batida seguir. Quase imediatamente, todos estarão batendo palmas em sincronia! Como? Escutando e olhando um ao outro, eles ajustarão a velocidade do aplauso para se igualar. Um fator-chave é a interação pessoa a pessoa; em uma rede de neurônios, essas interações ocorrem por meio das conexões sinápticas. As pessoas tendem a bater palmas em uma faixa estreita de frequências, de forma a não ter de efetuar grandes ajustes em seu ritmo para aplaudir em sincronia. Do mesmo modo, alguns neurônios podem disparar muito mais em certas frequências do que em outras. Esse tipo de comportamento coletivo organizado pode gerar ritmos de dimensões impressionantes, que podem se mover no espaço e no tempo. Você já fez parte de uma onda humana nas arquibancadas de um estádio de futebol lotado?

Muitos circuitos diferentes de neurônios podem gerar atividade rítmica. Um circuito oscilatório muito simples, consistindo somente em um neurônio excitatório e um inibitório, é mostrado na Figura 19.10. A maior parte dos osciladores neurais inclui, na verdade, bem mais neurônios, mas têm características básicas similares: uma fonte constante de sinais excitatórios, conexões de retroalimentação e excitação e inibição sinápticas.

No encéfalo de mamíferos, a atividade rítmica sincrônica é geralmente coordenada por uma combinação de marca-passos e métodos coletivos. Por exemplo,



▲ FIGURA 19.9
Dois mecanismos de ritmos sincrônicos. Os ritmos sincrônicos podem (a) ser produzidos por um marca-passo ou (b) surgir do comportamento coletivo de todos os participantes.



▲ FIGURA 19.10

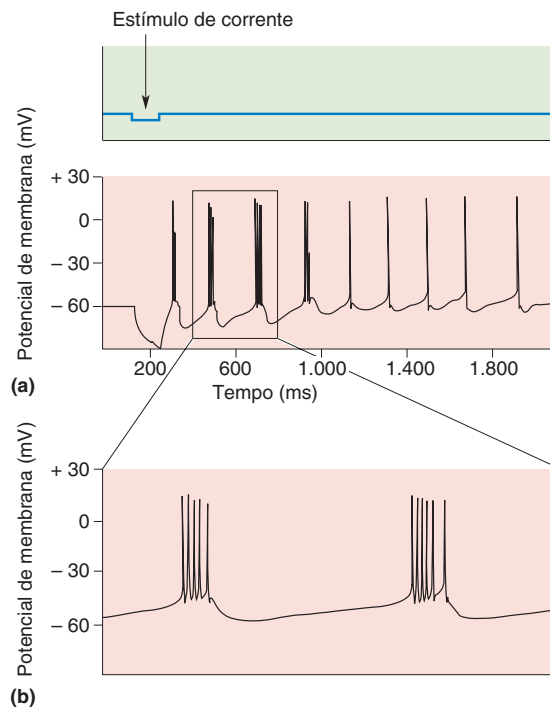
Um oscilador de dois neurônios.

Uma célula excitatória (célula E) e uma célula inibitória (célula I) estabelecem sinapses recíprocas. Contanto que exista uma condução excitatória constante sobre a célula E, a qual não precisa ser rítmica, a atividade tende a ficar indo e vindo entre os dois neurônios. Um ciclo de atividade por meio dessa rede gera o padrão de disparo, mostrado no retângulo tracejado.

o tálamo, com suas amplas eferências que se dirigem a todo o córtex, pode atuar como um poderoso marca-passo. Sob certas condições, os neurônios talâmicos podem gerar descargas de potenciais de ação muito rítmicas (Figura 19.11). Como, porém, os neurônios talâmicos oscilam? Algumas células talâmicas têm um conjunto particular de canais iônicos dependentes de voltagem, que permitem que cada célula gere padrões de descarga autossustentados muito rítmicos, mesmo quando não há sinais de entrada externos para a célula. A atividade rítmica dos neurônios marca-passo talâmicos torna-se, então, sincronizada com muitas outras células talâmicas, como uma interação coletiva do tipo que vimos com relação aos aplausos. As conexões sinápticas entre neurônios talâmicos excitatórios e inibitórios forçam cada neurônio a igualar-se ao ritmo do grupo. Esses ritmos coordenados são passados ao córtex pelos axônios talamocorticais, os quais excitam neurônios corticais. Desse modo, um grupo relativamente pequeno de células talâmicas centralizadas (atuando como líder de uma banda) pode compelir um grupo muito maior de células corticais (atuando como a banda) a seguir o ritmo talâmico (Figura 19.12).

Alguns ritmos do córtex cerebral não dependem do marca-passo talâmico, mas se baseiam, em vez disso, nas interações coletivas e cooperativas dos próprios neurônios corticais. Nesse caso, as interconexões excitatórias e inibitórias dos neurônios resultam em um padrão de atividade sincrônico coordenado, que pode permanecer localizado ou se difundir para abranger regiões maiores do córtex.

Funções dos Ritmos Encefálicos. É fascinante olharmos os ritmos corticais em um EEG; eles comparam-se a tantos comportamentos humanos interessantes, que somos compelidos a perguntar: Por que tantos ritmos? Ainda mais



▲ FIGURA 19.11

Um oscilador de um neurônio. Às vezes, durante os estados de sono, os neurônios talâmicos disparam em padrões rítmicos que não refletem seus sinais de entrada. Aqui, estão mostrados registros intracelulares da voltagem de membrana em tal caso. (a) Um pulso curto (menos de 0,1 segundo) de um estímulo de corrente foi aplicado, e a célula respondeu com quase 2 segundos de disparos rítmicos, primeiro com rajadas de cerca de 5 Hz e então com espigas únicas. (b) Duas das rajadas expandidas no tempo, cada uma constituída por um grupo de 5 a 6 potenciais de ação. (Fonte: adaptada de Bal e McCormick, 1993, Fig. 2.)

importante, servem eles para algum propósito? Não existem ainda respostas satisfatórias. As ideias são abundantes, mas evidências definitivas são escassas. Uma hipótese para os ritmos relacionados com o sono é que eles seriam uma maneira de o encéfalo desconectar o córtex das aferências sensoriais. Quando você está acordado, o tálamo permite que as informações sensoriais passem através dele e sejam processadas no córtex. Quando você está adormecido, os neurônios talâmicos entram em um estado rítmico gerado de maneira endógena, que impede que a informação sensorial organizada seja retransmitida ao córtex. Apesar de a ideia ter um apelo intuitivo (a maioria das pessoas prefere dormir em um ambiente escuro e silencioso), ela não explica por que os ritmos são necessários. Por que não, simplesmente, inibir o tálamo e permitir ao córtex repousar em silêncio?

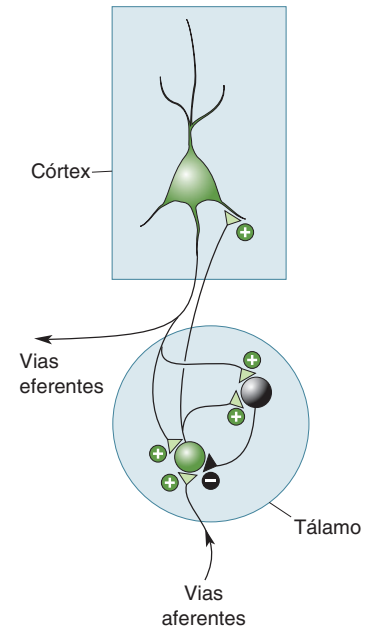
Também foi proposta uma função para os ritmos rápidos no córtex em vigília. Um esquema para a compreensão da percepção visual aproveita o fato de que os neurônios corticais que respondem ao mesmo objeto estão ativos de modo sincrônico. Walter Freeman, um neurobiólogo da Universidade da Califórnia, em Berkeley, foi o pioneiro da ideia de que os ritmos neurais são usados para coordenar a atividade entre regiões do sistema nervoso. Sistemas motores e sensoriais no encéfalo acordado frequentemente geram rajadas de atividade neural sincrônica, que origina os ritmos gama do EEG (30-90 Hz).

É possível que, sincronizando momentaneamente as rápidas oscilações geradas por diferentes regiões do córtex, o encéfalo reúna vários componentes neurais em uma construção perceptiva única. Por exemplo, quando você está tentando agarrar uma bola de basquete, diferentes grupos de neurônios que respondem simultaneamente a forma específica, cor, movimento, distância e até mesmo ao significado da bola de basquete, tendem a oscilar sincronicamente. O fato de as oscilações desses grupos dispersos de células (daquelas que decodificam características relacionadas à bola de basquete) serem altamente sincrônicas entre si as rotula, de alguma forma, como um grupo significativo, distinto de outros neurônios próximos, unificando, desse modo, as peças neurais separadas do “quebra-cabeça da bola de basquete”. A evidência para essa ideia é indireta, está longe de estar demonstrada e é obviamente controversa.

Até agora, as funções dos ritmos do córtex cerebral têm sido um grande mistério. Uma hipótese plausível é que a maioria dos ritmos não tenha função direta. Eles podem ser subprodutos intrigantes, porém sem importância, da tendência de os circuitos cerebrais estarem fortemente interconectados, com várias formas de retroalimentação excitatória. Quando alguma coisa se excita, seja um amplificador de rádio ou uma onda humana em um estádio, ela frequentemente leva à instabilidade ou à oscilação. Os circuitos de retroalimentação são essenciais para o córtex realizar todas as coisas maravilhosas que ele é capaz de fazer. Oscilações podem ser a consequência inevitável de tanto circuito de retroalimentação, não desejadas, mas toleradas pela necessidade. Todavia, mesmo que não tenham uma função, os ritmos do EEG nos fornecem uma janela conveniente para os estados funcionais do encéfalo.

As Crises Epilépticas

Crises, a forma mais extrema de atividade encefálica sincrônica, são sempre um sinal de patologia. Uma **crise generalizada** envolve todo o córtex cerebral de ambos os hemisférios. Uma **crise parcial** envolve somente uma área circunscrita do córtex. Em ambos os casos, os neurônios das áreas afetadas disparam com uma sincronia que nunca ocorre durante um comportamento normal. Como consequência, as crises são geralmente acompanhadas por padrões de EEG de grande amplitude. O córtex cerebral, provavelmente devido à sua extensa circuitaria retroalimentar, nunca está distante da excitação que foge ao controle e que conhecemos como um ataque ou crise. Crises isoladas não são incomuns ao longo



▲ FIGURA 19.12

Os ritmos no tálamo comandam os ritmos no córtex cerebral. O tálamo pode gerar atividade rítmica devido às propriedades intrínsecas de seus neurônios e a suas interconexões sinápticas. Em verde, está representada uma população de neurônios excitatórios do tálamo e, em preto, uma população de neurônios inibitórios.

da vida de um indivíduo, e 7 a 10% das pessoas na população geral já tiveram pelo menos uma crise. Quando uma pessoa apresenta crises espontâneas repetidas, a condição é denominada **epilepsia**. Cerca de 0,7% das pessoas em todo o mundo (50 milhões) têm epilepsia. A epilepsia é mais comum nos países em desenvolvimento, sobretudo em áreas rurais, possivelmente devido as altas taxas de epilepsia não tratada na infância, infecções e baixo cuidado pré e pós-natal. O diagnóstico da epilepsia ocorre mais frequentemente em crianças pequenas e entre idosos (Figura 19.13). A epilepsia na infância é frequentemente congênita, causada por genes ou por uma doença ou anormalidade presentes ao nascimento, ao passo que, nos idosos, a epilepsia tende a ser adquirida como consequência de condições como acidentes vasculares encefálicos, tumores ou doença de Alzheimer.

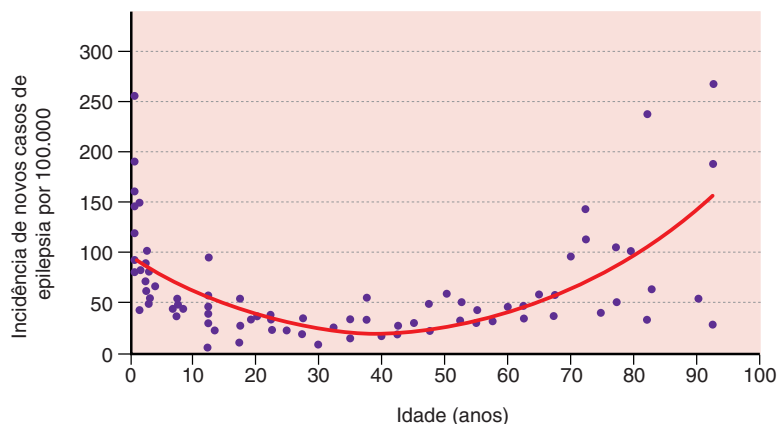
A epilepsia não é propriamente uma doença, mas um sintoma de uma doença. As suas causas podem, às vezes, ser identificadas, incluindo tumores, trauma, genética, problemas metabólicos, infecção e doença vascular, porém, em muitos casos, a causa da epilepsia não é conhecida. Diferentes tipos de epilepsia podem apresentar diferentes mecanismos subjacentes. Algumas formas de epilepsia mostram uma predisposição genética, e muitos dos genes responsáveis têm sido identificados. Esses genes codificam um conjunto de diferentes proteínas, incluindo canais iônicos, transportadores, receptores e moléculas de sinalização. Diversas mutações em genes que codificam proteínas de canais de sódio, por exemplo, têm sido ligadas a formas familiares raras de epilepsia. Esses canais de sódio mutados tendem a permanecer abertos por um período um pouco maior do que o normal, permitindo que uma maior corrente de sódio entre nos neurônios, tornando-os hiperexcitáveis. Um outro grupo de mutações que leva à epilepsia envolve efeitos que causam prejuízo à inibição sináptica mediada por GABA, por meio de alterações em seus receptores, enzimas críticas para sua síntese ou transporte, ou proteínas envolvidas em sua liberação.

Pesquisas sugerem que algumas crises refletem um desarranjo do delicado equilíbrio da excitação e da inibição sinápticas no encéfalo. Outras crises podem ser causadas por interconexões excitatórias excessivamente fortes ou densas. Os fármacos que bloqueiam os receptores GABA são *convulsivantes* (agentes que promovem crises) muito potentes. A retirada de drogas depressoras utilizadas cronicamente, como álcool ou barbitúricos, também pode disparar crises. Uma variedade de fármacos é utilizada para a supressão terapêutica de crises, e esses *anticonvulsantes* tendem a se contrapor à excitabilidade de muitas maneiras. Por exemplo, alguns atuam prolongando as ações inibitórias do GABA (p. ex., os barbitúricos e os benzodiazepínicos [ver Figura 6.22]), ao passo que outros reduzem a tendência de certos neurônios dispararem potenciais de ação em uma alta frequência (p. ex., a fenitoína e a carbamazepina).

► FIGURA 19.13

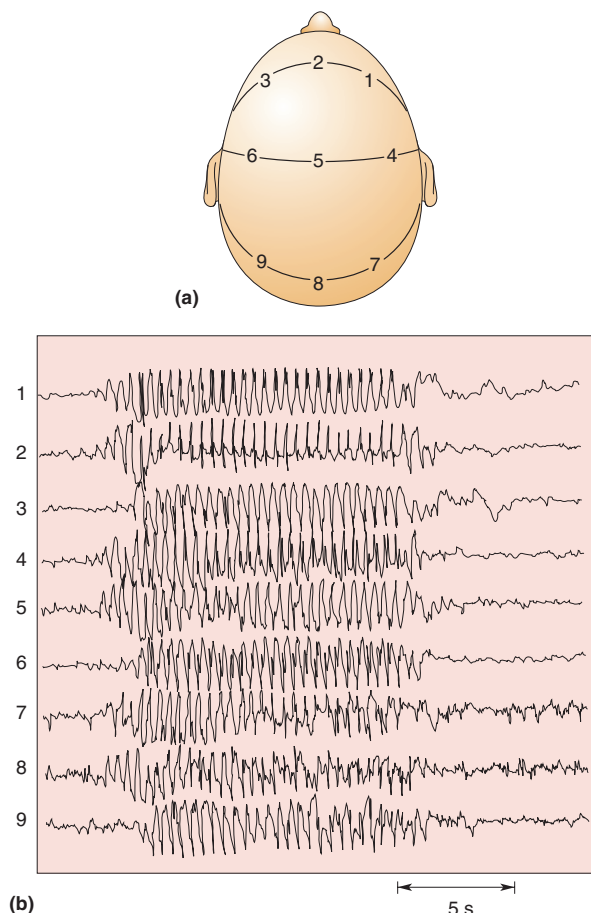
Incidência de epilepsia por idade.

Os gráficos mostram o número de novos casos de epilepsia por 100 mil pessoas em função da idade no momento do diagnóstico. Os dados foram compilados a partir de 12 estudos realizados em países desenvolvidos. (Fonte: D.J. Thurman, <http://iom.edu/~~/media/Files/Activity%20Files/Disease/Epilepsy/Thurman%202.pdf>.)



Os aspectos comportamentais de uma crise dependem dos neurônios envolvidos e de seus padrões de atividade. Durante a maioria das formas de crises generalizadas, essencialmente todos os neurônios corticais participam, de modo que o comportamento fica completamente alterado por vários minutos. A consciência é perdida, ao passo que todos os grupos musculares podem ser estimulados pela atividade tônica (em curso) ou por padrões clônicos (rítmicos), ou por ambos em sequência, a assim chamada *crise tônico-clônica*. As *crises de ausência* caracterizam uma forma de epilepsia da infância, que consiste em menos de 30 segundos de ondas generalizadas de 3 Hz no EEG, acompanhadas de perda da consciência. Um registro de EEG durante uma crise de ausência ilustra diversas anormalidades notáveis (Figura 19.14). Os padrões de voltagem são extraordinariamente grandes, regulares e rítmicos e são gerados sincronicamente por todo o encéfalo. A despeito desse padrão dramático de atividade, os sinais motores de uma crise de ausência são estranhamente sutis, apenas pálpebras trêmulas ou uma contorção da boca.

Crises parciais podem ser interessantes para se estudar. Se iniciam em uma pequena área do córtex motor, elas podem causar movimentos clônicos de parte de um membro. No fim do século XIX, o neurologista britânico John Hughlings Jackson observou a progressão de movimentos relacionados a crises ao longo do corpo, analisou as lesões nos encéfalos de seus pacientes após suas mortes e inferiu corretamente o mapa somatotópico básico do córtex motor (ver Capítulo 14). Se as crises começam em uma área sensorial, elas podem disparar uma sensação anormal, ou *aura*, como um odor singular ou luzes cintilantes. Mais bizarras são as crises parciais que causam auras mais bem definidas, como o *déjà vu* (a sensação de que alguma coisa já aconteceu) ou as alucinações. Essas crises envolvem, algumas



◀ FIGURA 19.14

Um EEG de uma crise epilética generalizada. (a) Os eletrodos do EEG são colocados em várias posições no escalpo. (b) Eles detectam uma breve crise de ausência que inicia abruptamente, torna-se sincrônica ao longo de toda a cabeça, gera forte atividade neural com ritmos de cerca de 3 Hz e termina abruptamente após cerca de 12 segundos. (Fonte: J.F. Lambert e N. Chantrier.)

vezes, o córtex dos lobos temporais, incluindo o hipocampo e a amígdala, e podem prejudicar a memória, o pensamento e a consciência. Em alguns casos, as crises parciais podem se espalhar de forma incontrollável e se tornar crises generalizadas.

O SONO

O sono e os sonhos são misteriosos, considerados até mesmo “místicos” para algumas pessoas e são um dos assuntos favoritos da arte, da literatura, da filosofia e da ciência. O sono é um mestre poderoso. A cada noite, abandonamos nossos companheiros, nosso trabalho e nosso divertimento e entramos no retiro do sono. Temos somente controle limitado sobre a decisão; podemos adiar o sono por algum tempo, mas, eventualmente, ele nos subjugua. Passamos aproximadamente um terço de nossas vidas dormindo e, a quarta parte desse tempo, sonhando ativamente.

O sono pode ser universal entre os vertebrados superiores e talvez entre todos os animais. As pesquisas sugerem que mesmo a mosca-das-frutas, a *Drosophila*, dorme. A privação prolongada do sono é devastadora para um funcionamento adequado do organismo, pelo menos temporariamente, e, em alguns animais (como ratos e baratas, embora provavelmente não ocorra em seres humanos), essa privação pode até mesmo causar a morte. O sono é essencial para nossas vidas, quase tão importante quanto comer e respirar. Contudo, por que nós dormimos? Para qual propósito serve o sono? Apesar de muitos anos de pesquisa, persiste a piada de que a única coisa da qual temos certeza é de que o sono vence a sonolência. Entretanto, uma das coisas maravilhosas sobre a ciência é que a falta de consenso inspira um florescimento de hipóteses, e a pesquisa acerca do sono não é uma exceção.

Apesar disso, podemos descrever o que não conseguimos explicar, e o sono tem sido esplendidamente estudado. Iniciamos com uma definição: *o sono é um estado facilmente reversível de reduzida responsividade ao, e interação com o, ambiente.* (O coma e a anestesia geral não são facilmente reversíveis e não se qualificam como sono.) Nas seções que se seguem, discutiremos a fenomenologia e os mecanismos neurais do sono e dos sonhos.

Os Estados Funcionais do Encéfalo

Durante um dia normal, você experimenta dois tipos muito diferentes e notáveis de comportamento: a vigília e o sono. Muito menos óbvio é que seu sono também tem distintas fases, ou estados. Várias vezes durante uma noite, você entra em um estado chamado de **sono de movimento rápido dos olhos**, ou **sono REM**, quando seu EEG se parece mais com o estado acordado do que com o estado adormecido, seu corpo (exceto para os músculos dos olhos e os respiratórios) está imobilizado e você invoca ilusões detalhadas e vívidas, que chamamos de sonhos. O resto do tempo você gasta em um estado chamado de **sono não REM**, no qual o encéfalo geralmente não gera sonhos complexos. (O sono não REM é também chamado às vezes de *sono de ondas lentas*, pois o EEG é dominado por ritmos amplos e lentos.) Esses estados comportamentais fundamentais – vigília, sono não REM e sono REM – são produzidos por três estados distintos da função encefálica (Tabela 19.1). Cada estado também está acompanhado por grandes mudanças na função corporal.

O sono não REM parece ser um período de repouso. A tensão muscular está reduzida em todo o corpo, e o movimento é mínimo. O corpo é capaz de movimentos durante o sono não REM, mas só o faz raramente, sob o comando encefálico, geralmente para ajustar a posição corporal. A temperatura e o consumo de energia do corpo estão reduzidos. Devido a um aumento na atividade da

TABELA 19.1 Características dos Três Estados Funcionais do Encéfalo

Comportamento	Vigília	Sono não REM	Sono REM
EEG	Voltagem baixa, rápido	Voltagem alta, lento	Voltagem baixa, rápido
Sensação	Vívida, gerada externamente	Fraca ou ausente	Vívida, gerada internamente
Pensamento	Lógico, progressivo	Lógico, repetitivo	Vívido, ilógico, bizarro
Movimento	Contínuo, voluntário	Ocasional, involuntário	Paralisia muscular; movimentos comandados pelo encéfalo, mas não executados
Movimento rápido dos olhos	Frequente	Raro	Frequente

divisão parassimpática do SNV, as frequências cardíaca e respiratória e a função renal diminuem e os processos digestórios são acelerados.

Durante o sono não REM, o encéfalo também parece repousar. A sua taxa de uso de energia e as frequências de disparo de seus neurônios, em geral, estão no nível mais baixo de todo o dia. Os ritmos lentos e de grande amplitude do EEG indicam que os neurônios do córtex estão oscilando em sincronia relativamente alta, e experimentos sugerem que a maioria dos sinais sensoriais aferentes não pode alcançar o córtex. Embora não exista uma maneira de se saber com certeza o que as pessoas estão pensando quando elas estão dormindo, os estudos indicam que os processos mentais também atingem seu nível diário mais baixo durante o estágio não REM. Quando acordadas, as pessoas frequentemente não lembram de nada, ou lembram apenas de pensamentos plausíveis breves, fragmentados, com poucas imagens visuais. Durante o sono não REM, são raros os sonhos detalhados, irracionais e elaborados, embora não estejam completamente ausentes. William Dement, da Universidade Stanford, um pioneiro na pesquisa do sono, caracteriza o sono não REM como *um encéfalo indolente em um corpo em movimento*.

Em contrapartida, Dement chamou o sono REM de *um encéfalo ativo e alucinando em um corpo paralisado*. O sono REM é o sono em que se sonha. Embora os períodos REM sejam responsáveis somente por uma pequena parte de nosso sono, é a parte acerca da qual muitos pesquisadores são entusiasmados (e esse é o estado que mais excita o encéfalo), provavelmente porque os sonhos são tão intrigantes e enigmáticos. Se você acordar alguém durante o sono REM, como Dement, Eugene Aserinsky e Nathaniel Kleitman fizeram em meados da década de 1950, essa pessoa provavelmente relatará episódios visualmente detalhados, animados, frequentemente com histórias bizarras – o tipo de sonhos acerca dos quais gostamos de falar e que tentamos interpretar.

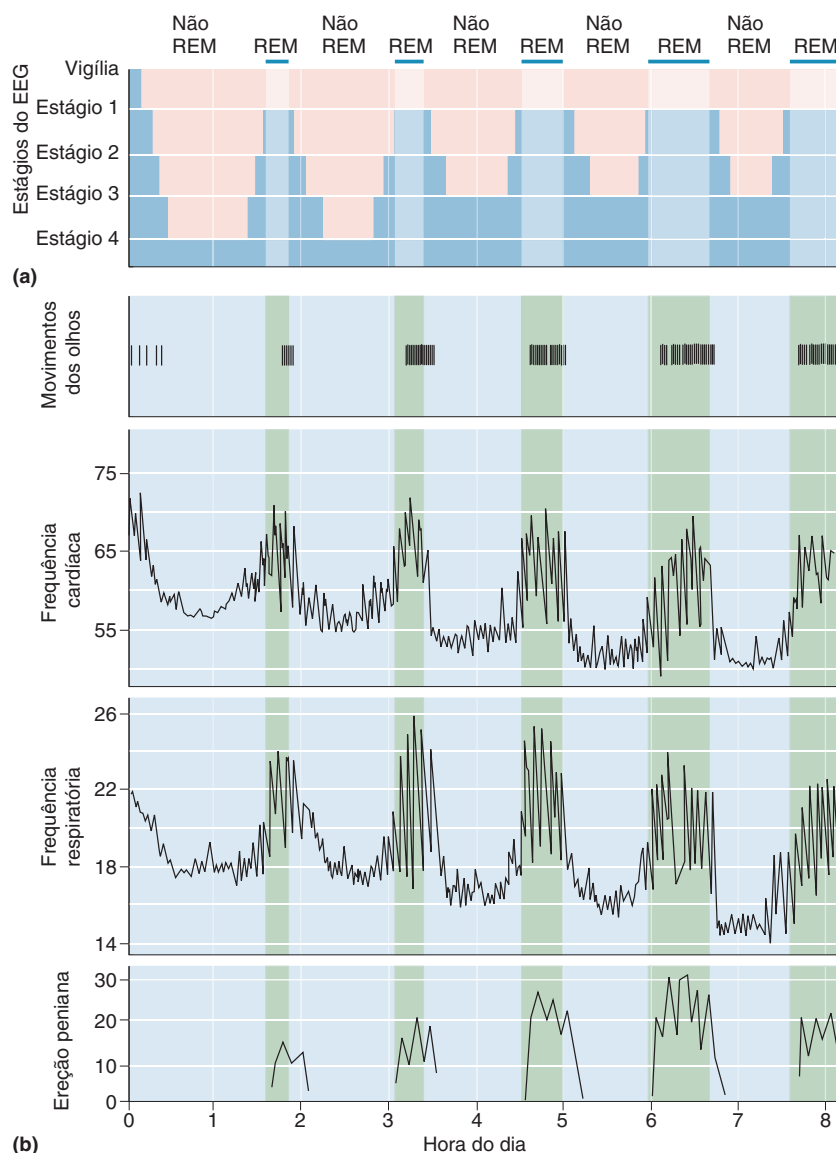
A fisiologia do sono REM também é especial. O EEG parece quase indistinguível daquele de um encéfalo ativo, em vigília, com oscilações rápidas e de baixa voltagem. Essa é a razão pela qual o sono REM é, às vezes, chamado de *sono paradoxal*. De fato, o consumo de oxigênio pelo encéfalo (uma medida de sua utilização de energia) é mais elevado no sono REM do que quando estamos acordados e concentrados em problemas matemáticos difíceis. A paralisia que ocorre durante o sono REM é causada por uma perda quase total do tônus muscular esquelético, ou **atonía**. A maior parte do corpo é, na verdade, *incapaz* de se mover. Os músculos respiratórios continuam a funcionar, mas apenas tenuamente. Os músculos que controlam o movimento dos olhos e os pequenos músculos do ouvido interno são exceções; eles estão nitidamente ativos. Com as pálpebras fechadas, os olhos ocasionalmente se movem com rapidez de um lado para o outro. Estas rajadas de movimentos oculares rápidos são os melhores indicadores de sonhos vívidos, e pelo menos 90% das pessoas que são acordadas durante ou após essa fase relatam sonhos.

Os sistemas fisiológicos de controle são dominados pela atividade simpática durante o sono REM. Inexplicavelmente, o sistema de controle da temperatura

corporal simplesmente se desliga, e a temperatura interna começa a ser direcionada para níveis mais baixos. As frequências cardíaca e respiratória aumentam, mas tornam-se irregulares. Em pessoas saudáveis, o clítoris ou o pênis ficam preenchidos por sangue e eretos durante o sono REM, embora isso geralmente não tenha qualquer relação com o conteúdo sexual dos sonhos. De uma maneira geral, durante o sono REM, o encéfalo parece estar fazendo qualquer coisa, exceto repousar.

O Ciclo do Sono

Mesmo uma boa noite de sono não é uma jornada estável e ininterrupta. Normalmente, ela é iniciada com um período de sono não REM. A Figura 19.15 mostra que um sono típico de uma noite inteira inclui ciclos regulares de movimentos dos olhos, funções fisiológicas e ereções penianas em períodos não REM e REM. É óbvio que o sono leva o encéfalo por uma corrida repetitiva de atividade em uma montanha russa e, às vezes, essa corrida é bastante alucinante (Quadro 19.2). Aproximadamente 75% do tempo total do sono são passados no



► FIGURA 19.15

Alterações fisiológicas durante o sono não REM e durante o sono REM.

(a) Este gráfico representa uma noite de sono, começando com uma transição da vigília para o estágio 1 do sono não REM. O ciclo do sono progride pelos estágios mais profundos do sono não REM e, então, pelo sono REM. O ciclo repete-se várias vezes, mas cada ciclo tende a ter períodos de sono não REM cada vez mais curtos e menos profundos e períodos de sono REM mais longos. **(b)** Estes gráficos mostram aumentos regulares nas frequências cardíaca e respiratória e na ereção peniana durante os períodos REM de uma noite de sono. (Fonte: adaptada de Purves et al., 2004, Fig. 27.7.)



QUADRO 19.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Caminhando, Falando e Gritando em seu Sono

O sono não é sempre sereno e imutável. Falar, caminhar e gritar são comuns, geralmente ocorrendo durante o sono não REM. Se isso parece surpreendente, lembre-se que o sono REM é acompanhado por uma paralisia corporal quase total. Você seria, portanto, incapaz de caminhar ou falar durante o sono REM, mesmo que seu sonho o impelisse a fazê-lo.

O pico do *sonambulismo* acontece em torno dos 11 anos. Embora 40% de nós tenhamos sido sonâmbulos quando crianças, poucos o são quando adultos. O sonambulismo ocorre geralmente durante o primeiro estágio 4 do sono não REM da noite. Um incidente completo de sonambulismo pode envolver olhos abertos e movimentação pela sala, pela casa ou até mesmo no lado de fora da casa, com percepção o suficiente para evitar objetos e subir escadas. A cognição e o julgamento estão gravemente prejudicados. É frequentemente difícil acordar sonâmbulos, visto que eles estão em sono profundo de ondas lentas. O melhor tratamento é conduzi-los de volta, pela mão, à cama. Os sonâmbulos geralmente não apresentam memória do incidente na manhã seguinte.

Quase todo mundo fala durante o sono (*sonilóquio*) de vez em quando. Infelizmente, a fala durante o sono é normal-

mente tão confusa ou sem sentido, que um ouvinte curioso fica desapontado com sua falta de conteúdo.

Mais dramáticos são os *terrores durante o sono*, também chamados *terrores noturnos*, que são comuns em crianças de 5 a 7 anos. Uma garota grita no meio da noite; seus pais correm para o seu quarto, frenéticos para ver o que a ameaçava. A garota chora inconsolavelmente, incapaz de explicar a sua experiência horrorizante. Após 10 angustiantes minutos de gritaria e aflição, ela finalmente volta a dormir sossegadamente, deixando os pais abalados e perplexos. Na manhã seguinte, ela está radiante e alegre, sem recordação alguma da desventura noturna. Terrores noturnos são distintamente diferentes dos pesadelos, os quais são sonhos complexos, vívidos, aparentemente silenciosos, que ocorrem durante o sono REM. Ao contrário, os terrores noturnos iniciam nos estágios 3 ou 4 do sono não REM, e a experiência não é semelhante a um sonho, mas é uma sensação de pânico incontrolável, acompanhado por pressão arterial e batimentos cardíacos muito aumentados. Eles geralmente cessam na adolescência e não são sintoma de qualquer transtorno psiquiátrico.

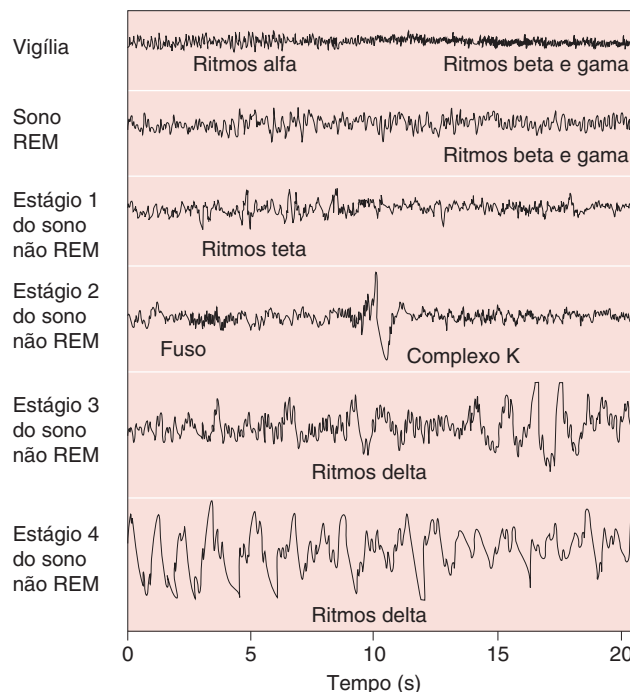
sono não REM, e 25%, no sono REM, com ciclos periódicos entre esses estágios durante toda a noite. O sono não REM está geralmente dividido em quatro estágios distintos. Durante uma noite normal, passamos ao longo dos estágios do não REM, depois pelo REM e então de volta aos estágios não REM, repetindo o ciclo aproximadamente a cada 90 minutos. Esses ciclos são exemplos de **ritmos ultradianos**, os quais têm períodos mais rápidos do que os ritmos circadianos.

Os ritmos do EEG durante os estágios de sono são mostrados na Figura 19.16. Em média, adultos saudáveis tornam-se sonolentos e adormecem, entrando primeiro no estágio 1 do sono não REM. O estágio 1 é um sono de transição, quando os ritmos alfa do EEG da vigília relaxada se tornam menos regulares e se desvanecem e os olhos fazem movimentos circulares lentos. O estágio 1 é fugaz, geralmente durando apenas uns poucos minutos. É também o estágio de sono mais leve, significando que podemos ser facilmente acordados durante essa fase. O estágio 2 é um pouco mais profundo e pode durar de 5 a 15 minutos. As suas características incluem a oscilação ocasional de 8 a 14 Hz do EEG, chamada de *fuso do sono*, que é gerada por um marca-passo talâmico (ver Figura 19.12). Além disso, uma onda aguda de alta amplitude, chamada de *complexo K* é observada algumas vezes. Os movimentos oculares quase cessam. Na sequência, segue o estágio 3, e o EEG inicia ritmos delta lentos, de grande amplitude. Há poucos movimentos oculares e corporais. O estágio 4 é o estágio de sono mais profundo, com ritmos do EEG de grande amplitude, de 2 Hz ou menos. Durante o primeiro ciclo de sono, o estágio 4 pode persistir por 20 a 40 minutos. O sono, então, começa a tornar-se mais leve novamente, ascende através do estágio 3 para o estágio 2 por 10 a 15 minutos e subitamente entra em um breve período de sono REM, com seus rápidos ritmos beta e gama do EEG e movimentos oculares agudos e frequentes.

À medida que a noite progride, ocorre uma redução geral na duração do sono não REM, particularmente dos estágios 3 e 4, e um aumento dos períodos

► FIGURA 19.16

Ritmos do EEG durante os estágios do sono. (Fonte: adaptada de Horne, 1988, Fig. 1.1.)



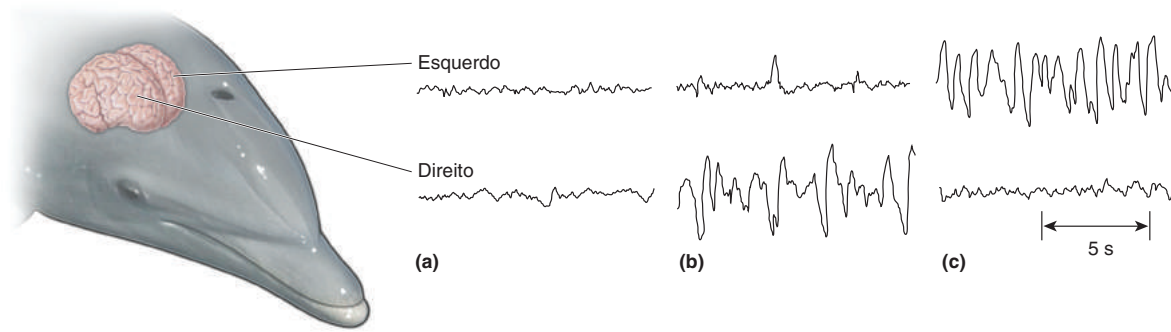
REM. Metade do sono REM de uma noite ocorre durante o seu último terço, e os ciclos REM mais longos podem durar de 30 a 50 minutos. Ainda assim, parece haver um período refratário obrigatório, de aproximadamente 30 minutos, entre os períodos de REM; em outras palavras, cada período REM é seguido por, pelo menos, 30 minutos de sono não REM antes que o próximo período de sono REM possa iniciar.

O que é uma noite de sono normal? Sua mãe deve ter sempre insistido que você necessita de umas “boas 8 horas” de sono por noite. Pesquisas realizadas sugerem que a necessidade normal de sono pode variar amplamente entre os adultos, de aproximadamente 5 a 10 horas por noite. A duração média é de aproximadamente 7,5 horas, e a duração do sono, em aproximadamente 68% dos adultos jovens, está entre 6,5 e 8,5 horas. Os adolescentes, principalmente, podem achar um desafio conseguir dormir o suficiente. Uma pesquisa realizada por Mary Carskadon, na Universidade Brown, sugere que a necessidade de sono não diminui entre a pré-adolescência e os primeiros anos da adolescência, mas que mudanças nos mecanismos que imprimem o ritmo circadiano podem tornar progressivamente difícil para os adolescentes adormecer cedo quando chega a noite. Esse processo frequentemente coincide com a chegada ao ensino médio e com um início das aulas mais cedo, pela manhã. Como resultado, muitos estudantes estão cronicamente privados de sono, uma condição nada saudável. Muito pouco sono pode reduzir o bem-estar físico e emocional e a cognição.

Qual é a duração do tempo de sono que é apropriada para você? A melhor medida de um sono bem-sucedido é a qualidade do seu tempo de vigília. Você precisa de certa quantidade de sono para manter um grau razoável de alerta. Muita sonolência durante o dia pode ser mais do que um aborrecimento; pode ser um perigo, caso interfira no ato de dirigir um automóvel, por exemplo. Devido à ampla variação entre os indivíduos, você mesmo deve decidir quanto sono precisa.

Por Que Nós Dormimos?

Todos os mamíferos, aves e répteis parecem dormir, embora somente os mamíferos e algumas aves possuam uma fase REM. O tempo de sono varia amplamente,



▲ FIGURA 19.17

O sono nos golfinhos nariz-de-garrafa. Esses padrões de EEG foram registrados a partir dos hemisférios direito e esquerdo de golfinhos enquanto eles nadavam. **(a)** Atividade de alta frequência em ambos os lados durante o estado acordado e alerta. **(b)** Ritmos delta de grande amplitude do sono profundo apenas no lado direito, com rápida ativação no lado esquerdo. **(c)** Os padrões deslocam-se para o hemisfério oposto algum tempo depois. (Fonte: Lyamin et al., 2008, Fig. 1.)

de aproximadamente 18 horas por dia em morcegos e gambás a até aproximadamente 3 horas por dia em cavalos e girafas. Muitas pessoas argumentam que um comportamento tão universal como o sono deve ter uma função crítica; se assim não fosse, algumas espécies teriam perdido a necessidade de dormir durante a evolução. Qualquer que seja a função, existem boas razões para crermos que o sono é necessário basicamente para o encéfalo. A consequência mais imediata e óbvia da privação de sono é o prejuízo cognitivo. Passar 8 horas tranquilamente na cama sem dormir deve permitir a seu corpo recuperar-se do esforço físico, mas você não vai estar em sua melhor forma mental no dia seguinte.

Alguns animais têm aparentemente mais razões para *não* dormirem do que outros. Imagine viver sua vida inteira em águas turbulentas ou profundas, necessitando, ainda, respirar ar mais ou menos a cada minuto. Mesmo um rápido cochilo seria inconveniente, na melhor das circunstâncias. Essa é precisamente a situação com golfinhos e baleias, e ainda assim eles dormem aproximadamente o mesmo tempo que os seres humanos. Os golfinhos nariz-de-garrafa apresentam uma característica notável: eles dormem apenas com um hemisfério cerebral por vez, passando cerca de 2 horas de sono não REM de um lado, então 1 hora acordados (em ambos os lados), 2 horas de sono não REM no outro lado, e assim por diante, durante um total de cerca de 12 horas por noite (Figura 19.17). (Isso dá um novo significado à expressão “meio dormindo”). Não há evidências de que golfinhos ou baleias tenham sono REM. Outra estratégia incomum para o sono é utilizada pelo golfinho fluvial do rio Indo, do Paquistão, que é cego. Esse golfinho usa sonar para navegar através de correntes turvas, barrentas e turbulentas, e, durante as estações de monções, ele não pode parar de nadar ou será atirado contra rochas e detritos no estuário inundado que é a casa dele. Para dormir, esse golfinho experimenta episódios de “microsono”, com 4 a 6 segundos de duração cada, enquanto continua a nadar lentamente. Seus muitos microsonos somam até aproximadamente 7 horas ao longo das 24 horas.

Os golfinhos evoluíram mecanismos de sono extraordinários, que os adaptam a um meio exigente. O fato, contudo, de que os golfinhos não ficam sem dormir reforça nossa questão: o que há de tão importante em dormir?

Não há uma teoria única sobre a função do sono que seja amplamente aceita, porém as ideias mais razoáveis podem ser colocadas em duas categorias: teorias de *restauração* e teorias de *adaptação*. A primeira categoria é uma explicação de bom senso: dormimos para descansar e nos recuperarmos em preparação para estarmos novamente acordados. A segunda categoria é menos óbvia: dormimos de modo a evitar problemas, seja para nos escondermos de predadores quando



QUADRO 19.3 DE ESPECIAL INTERESSE

A Mais Longa Vigília de um Noctívago

Em 1963, Randy Gardner era um estudante do ensino médio de 17 anos de idade com uma ideia ambiciosa para um projeto para a Feira de Ciências de San Diego. Em 28 de dezembro, ele acordou às 6 horas da manhã para iniciar seu projeto. Quando ele terminou, 11 dias (264 horas) após, ele havia quebrado o recorde mundial para período continuamente acordado, sob o escrutínio de dois amigos e, durante os últimos 5 dias, de pesquisadores do sono, fascinados com o caso. Ele não usou drogas, nem mesmo cafeína.

A experiência não foi agradável. Após 2 dias sem dormir, Randy ficou irritável, nauseado, teve problemas de memória e não podia nem mesmo assistir à televisão. Pelo quarto dia, ele teve delírios moderados e uma fadiga opressiva. Pelo sétimo dia, teve tremores, sua fala era inarticulada e seu EEG não mostrava mais ritmos alfa. Ocasionalmente, ele estava paranoide ou alucinando. Felizmente, ele não se tornou psicótico, apesar das previsões de alguns “especialistas”. Ao contrário, em sua última noite acordado, ele venceu um de seus observadores bem descansados em um tipo de jogo de beisebol eletrônico e fez uma consideração coerente a res-

peito de si próprio em uma audiência coletiva para a imprensa nacional.

Quando finalmente foi para a cama, ele dormiu direto por quase 15 horas e, após, manteve-se acordado por 23 horas para esperar o anoitecer e dormiu por mais 10,5 horas. Após o primeiro sono, a maioria de seus sintomas havia desaparecido e, uma semana depois, ele já estava dormindo e comportando-se normalmente.

Uma das coisas mais interessantes acerca da provação de Randy é que não houve efeitos prejudiciais duradouros. O mesmo não ocorre com alguns animais privados de sono. Se ratos são mantidos acordados por períodos longos, eles perdem peso progressivamente, consomem muito mais comida, tornam-se fracos, apresentam úlceras no estômago e hemorragias internas, podendo até mesmo morrer. Eles parecem ter dificuldades na capacidade para regular a temperatura corporal e as necessidades metabólicas. A privação total de sono não é necessária para obter esses efeitos. A perda prolongada apenas de sono REM já é prejudicial. Esses resultados podem sugerir que o sono fornece algo fisiologicamente essencial.

estamos mais vulneráveis, ou para evitar outras características potencialmente danosas do ambiente, ou para conservar energia.

Se o sono é restaurador, o que ele está restaurando? O repouso tranquilo certamente não é um substituto para o sono. Dormir é alguma coisa mais do que simples repouso. A privação prolongada de sono pode levar a sérios problemas físicos e comportamentais (Quadro 19.3). Infelizmente, ninguém ainda identificou algum processo fisiológico determinado que seja claramente restaurado pelo sono, ou uma substância essencial que seja produzida ou uma toxina que seja destruída enquanto dormimos. O sono nos prepara para uma nova e efetiva vigília. Contudo, o sono renova-nos da mesma maneira que o ato de comer e beber o fazem, pela substituição de substâncias essenciais, ou da maneira como a cicatrização de uma ferida repara os tecidos danificados? A maioria das evidências indica que o sono não é um momento de reparação aumentada dos tecidos corporais. É possível, contudo, que regiões do encéfalo, como o córtex cerebral, possam alcançar alguma forma de “repouso” essencial somente durante o sono não REM.

As teorias de adaptação para explicar o sono assumem muitas formas. Alguns animais grandes comem animais pequenos; uma caminhada sob a luz da lua é muito arriscada para um esquilo vivendo no território de uma coruja ou de uma raposa. A melhor estratégia para um esquilo deve ser se manter seguramente escondido em sua toca durante a noite, e o sono é uma boa maneira para reforçar esse isolamento. Ao mesmo tempo, o sono pode ser uma adaptação para conservação de energia. Enquanto dorme, o corpo trabalha apenas o suficiente para manter-se vivo, a temperatura corporal interna cai, a regulação da temperatura é deprimida, e a taxa de gasto de calorias é mantida baixa.

Funções dos Sonhos e do Sono REM

Em muitas culturas antigas, as pessoas acreditavam que os sonhos eram uma janela para algum mundo superior e uma fonte de informação, guia, poder ou

iluminação. Talvez eles estivessem certos, mas a sabedoria coletiva do passado não concorda acerca da forma de interpretar o significado exato dos sonhos. Devemos, hoje, voltar um pouco nesse tema e nos perguntar se os sonhos *têm* algum significado. Sonhos são difíceis de se estudar. Obviamente, não podemos observar diretamente os sonhos de alguém, e mesmo quem sonha tem acesso a eles somente após ter acordado e talvez ter esquecido ou distorcido a experiência. Uma vez que o fenômeno REM pode ser medido objetivamente, explicações modernas acerca dos sonhos apoiam-se firmemente em estudos do sono REM, e não nos sonhos propriamente. Todavia, é importante enfatizar que “sono REM” não é sinônimo de “estar sonhando”. Alguns sonhos podem ocorrer fora do sono REM, e este possui muitos aspectos peculiares, que não têm nenhuma relação com o sonho.

Nós precisamos sonhar? Ninguém sabe, mas o corpo parece ansiar pelo sono REM. É possível privar as pessoas especificamente do sono REM, se as acordamos cada vez que elas entram nesse estágio; quando elas adormecerem, um minuto ou dois mais tarde, estarão inevitavelmente em um estado não REM e podem, assim, acumular uma noite inteira de sono não REM relativamente puro. Como Dement primeiramente observou, após vários dias desse tratamento aborrecido, as pessoas, ao dormirem, tentam entrar no estado REM muito mais frequentemente do que o normal. Quando essas pessoas podem, por fim, dormir sem serem perturbadas, elas sofrem um *rebote de REM* e passam mais tempo em REM, de forma proporcional à duração de sua privação. A maior parte dos estudos observou que a privação do sono REM não produz prejuízo psicológico importante durante o dia. Mais uma vez, é importante não interpretar a privação de REM como privação do ato de sonhar, uma vez que, durante a privação de REM, sonhos podem continuar a ocorrer no início do sono e durante os períodos não REM.

Sigmund Freud sugeriu muitas funções para os sonhos. Para Freud, sonhos eram realizações de desejos reprimidos, uma forma inconsciente de expressarmos nossas fantasias sexuais e agressivas, que são proibidas enquanto estamos acordados. Sonhos ruins poderiam nos ajudar a vencer os eventos da vida que provocam ansiedade. Teorias recentes dos sonhos, porém, são mais biologicamente fundamentadas. Allan Hobson e Robert McCarley, da Universidade Harvard, propuseram uma “hipótese da ativação-síntese”, que explicitamente rejeita as interpretações psicológicas freudianas. Em vez disso, os sonhos, ou ao menos alguns de seus aspectos bizarros, são vistos como associações e memórias do córtex cerebral, causadas por descargas aleatórias da ponte durante o sono REM. Assim, os neurônios da ponte, via tálamo, *ativam* várias áreas do córtex cerebral, suscitam imagens ou emoções bem conhecidas, e o córtex, então, tenta *sintetizar* as imagens disparatadas em um todo sensato. Não é surpreendente que o produto do sonho “sintetizado” possa ser completamente estranho ou mesmo sem sentido, pois é disparado por atividade semialeatória da ponte. As evidências para a hipótese da ativação-síntese são um tanto incongruentes. Ela prevê a estranheza dos sonhos e sua correlação com o sono REM. No entanto, ela não explica como a atividade ao acaso pode disparar as histórias complexas e fluidas contidas em muitos sonhos, nem como ela pode evocar sonhos que são recorrentes todas as noites.

Muitos pesquisadores têm sugerido que o sono REM e, talvez, os próprios sonhos tenham um papel importante na memória. Nenhuma das evidências é definitiva, porém sugestões interessantes indicam que o sono REM auxilia de algum modo na integração ou na consolidação de memórias. Seres humanos ou ratos privados de sono REM podem ter prejuízo em sua capacidade de aprender uma variedade de tarefas. Alguns estudos mostram um aumento na duração do sono REM após uma intensa experiência de aprendizado. Em um dos estudos, o neurocientista israelense Avi Karni e colaboradores treinaram pessoas para identificar a orientação de uma pequena linha em seu campo visual

periférico. A tarefa foi dificultada pela apresentação do estímulo visual durante um período de tempo muito curto. Com a prática, repetida ao longo dos dias, as pessoas obtiveram melhor resultado nessa tarefa; surpreendentemente, seus desempenhos também melhoraram pela manhã, após uma noite de sono. Karni descobriu que, se as pessoas fossem privadas do sono REM, o aprendizado da tarefa não melhorava durante a noite. A privação de sono não REM, contudo, levava, na verdade, a um melhor desempenho. Karni hipotetizou que esse tipo de memória requer um tempo para ser reforçada e que o sono REM é especialmente efetivo para esse propósito.

Você pode ter ouvido sobre aprendizado durante o sono, a noção de que você pode estudar para um exame escutando uma gravação do material enquanto você tira um feliz cochilo. Isso soa como uma fantasia de estudante, certo? Infelizmente, é exatamente isso e nada mais. Não existe evidência científica para aprendizado durante o sono, e estudos cuidadosos têm mostrado que as poucas coisas lembradas na manhã seguinte foram ouvidas quando as pessoas acordaram brevemente durante a noite. De fato, o sono é um estado profundamente amnésico. A maioria dos nossos sonhos, por exemplo, parece estar perdida para sempre. Embora sonhemos em profusão durante cada um dos quatro ou cinco períodos REM todas as noites, normalmente nos recordamos apenas do último sonho experimentado antes de acordarmos. Além disso, quando acordamos para fazer algo no meio da noite, frequentemente esquecemos do incidente pela manhã.

Neste ponto, é provável que você esteja confuso acerca das funções dos sonhos e do sono REM. Assim estamos todos nós. Infelizmente, não existe evidência o suficiente que sustente ou rejeite qualquer das teorias que discutimos. Existem também muitas outras ideias plausíveis e criativas que não temos espaço para apresentar neste livro.

Mecanismos Neurais do Sono

Até a década de 1940, acreditava-se que o sono era um processo passivo: prive o encéfalo de entradas sensoriais e ele cairá no sono. No entanto, quando as aferências sensoriais para o encéfalo de um animal são bloqueadas, o animal continua a ter ciclos de vigília e de sono. Sabemos agora que o sono é um processo ativo, que requer a participação de uma variedade de regiões encefálicas. Como vimos no Capítulo 15, amplas áreas do córtex são, na verdade, controladas por coleções muito pequenas de neurônios, situadas nas profundezas do encéfalo. Essas células atuam como comutadores ou sintonizadores do prosencéfalo, alterando a excitabilidade cortical e controlando a passagem do fluxo de informação sensorial para ele. Os detalhes desses sistemas de controle são complexos e não totalmente compreendidos. Podemos, porém, resumir alguns princípios básicos.

1. Os neurônios mais críticos para o controle do sono e da vigília fazem parte dos sistemas modulatórios difusos de neurotransmissores (ver Capítulo 15, Figuras 15.12 a 15.15).
2. Os neurônios modulatórios do tronco encefálico que usam noradrenalina e serotonina disparam durante a vigília e acentuam o estado acordado; alguns neurônios que usam acetilcolina acentuam eventos críticos do sono REM, e outros neurônios colinérgicos estão ativos no estado de vigília.
3. Os sistemas modulatórios difusos controlam os comportamentos rítmicos do tálamo, os quais, por sua vez, controlam muitos ritmos do EEG do córtex cerebral; os ritmos lentos do tálamo, relacionados ao sono, aparentemente bloqueiam o fluxo da informação sensorial até o córtex.
4. O sono também envolve atividade em ramos descendentes dos sistemas modulatórios difusos, como a inibição dos neurônios motores durante os sonhos.

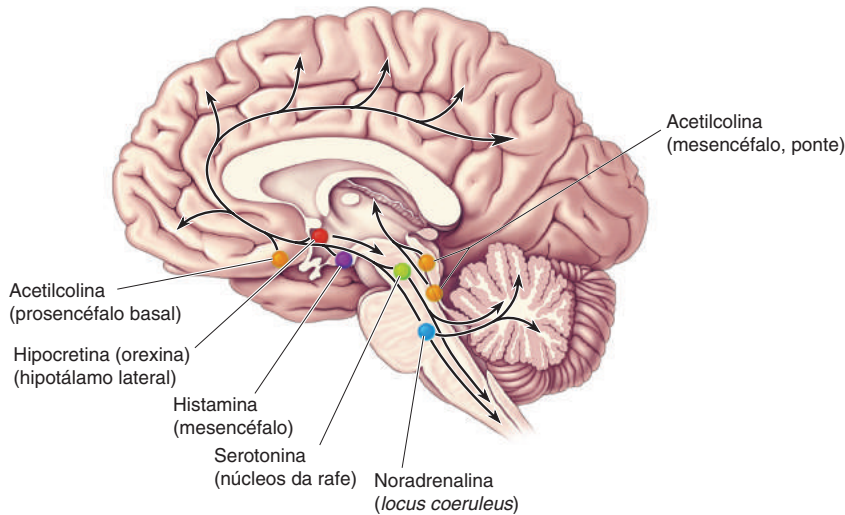


FIGURA 19.18

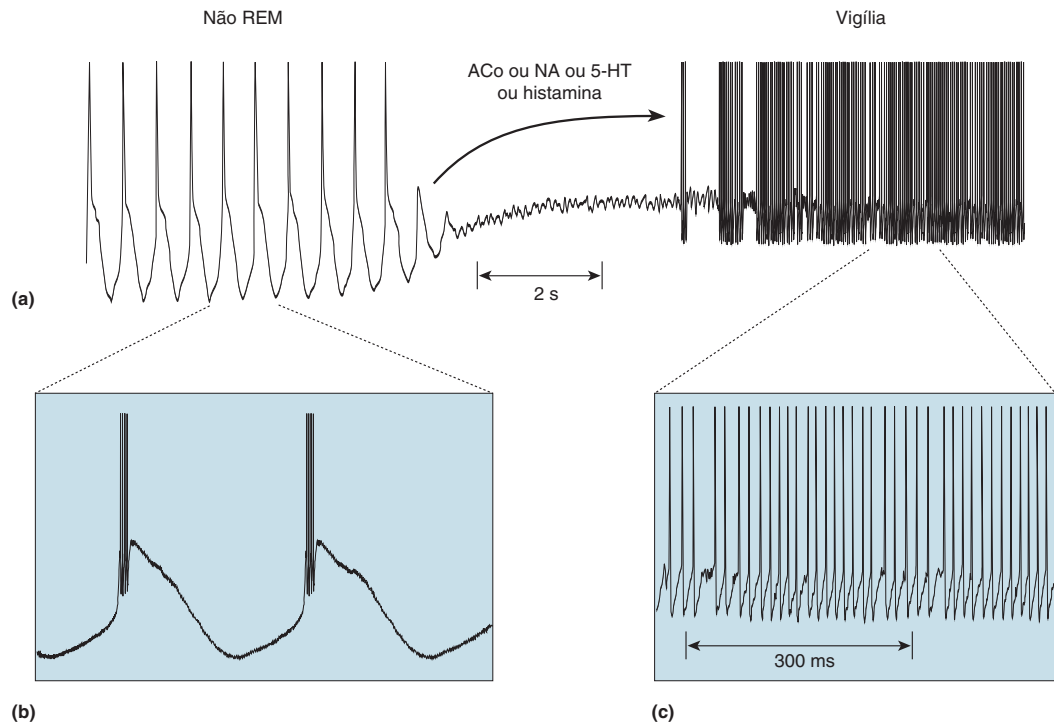
Componentes-chave dos sistemas modulatórios difusos que regulam o sono e a vigília.

Existem três tipos básicos de evidências para a localização dos mecanismos do sono no encéfalo. Dados obtidos a partir de lesões revelam alterações na função após uma parte do encéfalo ser removida; resultados de experimentos com estimulação identificam mudanças que se seguem à ativação de uma região encefálica, e registros de atividade neural determinam a relação entre tal atividade e os diferentes estados do encéfalo.

A Vigília e o Sistema Ativador Reticular Ascendente. As lesões do tronco encefálico de seres humanos podem causar sono e coma, sugerindo que o tronco encefálico possui neurônios cuja atividade é essencial para nos manter acordados. Nas décadas de 1940 e 1950, o neurofisiologista italiano Giuseppe Moruzzi e colaboradores começaram a caracterizar a neurobiologia do controle, pelo tronco encefálico, da vigília e do estado de alerta. Eles descobriram que lesões nas estruturas da linha média do tronco encefálico causam um estado similar ao sono não REM, mas lesões no tegmento lateral, as quais interrompem as aferências sensoriais ascendentes, não têm esse efeito. Por sua vez, a estimulação elétrica do tegmento na linha média do mesencéfalo, dentro da formação reticular, alterou os ritmos de EEG lentos de sono não REM no córtex, passando para um estado mais alerta, com o EEG similar ao do estado de vigília. Moruzzi chamou essa região pouco definida de *sistema ativador reticular ascendente* (o SARA – mencionado no Capítulo 15). Essa área está agora muito mais bem definida anatômica e fisiologicamente, e está claro que a estimulação de Moruzzi estava afetando muitos conjuntos diferentes de sistemas moduladores ascendentes.

Vários conjuntos de neurônios aumentam suas taxas de disparo em antecipação ao momento de acordar e durante as várias formas de alerta. Eles incluem células do *locus coeruleus* que contêm noradrenalina, células dos núcleos da rafe que utilizam serotonina, células que usam acetilcolina, do tronco encefálico e do prosencefalo basal, neurônios do mesencéfalo que usam histamina como neurotransmissor e neurônios do hipotálamo que usam *hipocretina (orexina)* como neurotransmissor (Figura 19.18). Coletivamente, esses neurônios estabelecem sinapses diretamente em todo o tálamo, no córtex cerebral e em muitas outras regiões do encéfalo. Os efeitos gerais de seus transmissores são a despolarização de neurônios, um aumento de sua excitabilidade e a supressão das formas rítmicas de disparo. Esses efeitos são observados mais claramente em neurônios de retransmissão do tálamo (Figura 19.19).

A hipocretina (também chamada de *orexina*; ver Capítulo 16) é um pequeno neurotransmissor peptídico expresso principalmente por neurônios cujos



▲ FIGURA 19.19

Ritmicidade moduladora talâmica durante o sono e a vigília. (a) Neurônios talâmicos em repouso têm uma tendência de gerar ritmos lentos na frequência delta de disparos de rajadas intrínsecas (à esquerda). Sob a influência de diversos neuromoduladores, como ACh, NA e histamina, os neurônios despolarizam e mudam para um estado mais excitável de geração de picos de potenciais unitários (à direita). Isso pode ser o que ocorre durante transições do sono não REM para a vigília. Também são mostrados registros expandidos de rajadas rítmicas (b) e de potenciais unitários (c). (Fonte: adaptada de McCormick e Pape, 1990, Fig. 14.)

corpos celulares se situam no hipotálamo lateral. Os axônios dos neurônios que secretam hipocretina (orexina) se projetam amplamente para todo o encéfalo e excitam fortemente células dos sistemas moduladores colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e histaminérgico. Quando esse peptídeo foi descoberto, os pesquisadores acharam que a hipocretina (orexina) estava envolvida especificamente no comportamento alimentar (ver Capítulo 16), porém ela claramente tem um papel mais geral. Esse peptídeo também promove vigília, inibe o sono REM, facilita a atividade de neurônios que acentuam certos tipos de comportamento motor e está envolvido na regulação dos sistemas neuroendócrinos e neurovegetativos. A perda de neurônios contendo hipocretina (orexina) leva a um distúrbio do sono, chamado de *narcolepsia* (Quadro 19.4).

O Ato de Adormecer e o Estado Não REM. Adormecer envolve uma progressão de mudanças ao longo de vários minutos, culminando no estado não REM. O que inicia o sono não REM ainda não está inteiramente esclarecido, embora certos fatores promotores do sono contribuam (como descreveremos a seguir), e há uma redução geral na frequência de disparos da maioria dos neurônios moduladores, no tronco encefálico (aqueles que usam NA, 5-HT e ACh). Embora a maioria das regiões do prosencéfalo basal pareça promover o alerta e a vigília, um subconjunto de seus neurônios colinérgicos aumenta sua frequência de disparos com o início do sono não REM, ficando silencioso durante a vigília.

Os estágios iniciais do sono não REM incluem os fusos de sono do EEG, descritos anteriormente, os quais são gerados em parte pela ritmicidade intrínseca dos neurônios talâmicos (ver Figura 19.11). À medida que o sono não



QUADRO 19.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Narcolepsia

A narcolepsia é um distúrbio bizarro e incapacitante do sono e da vigília. Apesar do que o som do nome possa sugerir, não é uma forma de epilepsia. Ela pode incluir algumas ou todas as manifestações citadas a seguir.

A *sonolência diurna excessiva* pode ser grave e frequentemente pode levar a um indesejável “ataque de sono”. A *cataplexia* é uma repentina paralisia muscular, com a consciência sendo mantida. No meio de um dia normal, os pacientes repentinamente sucumbem a um estado similar ao sono REM. A cataplexia é frequentemente provocada por intensa expressão emocional, como gargalhadas ou pranto, ou por uma excitação sexual ou de surpresa e, em geral, dura menos de um minuto. A *paralisia do sono*, uma perda semelhante do controle muscular, ocorre durante a transição entre a vigília e o sono. Algumas vezes, quando ocorre na ausência da narcolepsia, ele pode ser muito desconcertante; embora consciente, uma pessoa pode ser incapaz de se mover ou falar por diversos minutos. *Alucinações hipnagógicas* são sonhos vívidos, frequentemente assustadores, os quais também acompanham o início do sono e podem ocorrer após uma paralisia do sono. Às vezes, esses sonhos fluem suavemente com eventos reais que ocorreram logo antes de a pessoa cair no sono.

O monitoramento do EEG revela uma clara diferença entre um sono narcoléptico e um sono normal. Uma pessoa narcoléptica vai diretamente do estado de vigília para uma fase REM, ao passo que um adulto normal, ao dormir, sempre entra primeiro em um longo período de sono não REM. A maior parte dos sintomas da narcolepsia poderia ser interpretada como uma intrusão anormal das características do sono REM no estado de vigília.

A prevalência da narcolepsia varia amplamente, afetando 1 a cada 1.000 a 2.000 pessoas na população dos Estados Unidos, mas apenas 1 em 500 mil pessoas em Israel, por exemplo. A idade típica de início é dos 12 aos 16 anos. Esse distúrbio tem um componente genético, e uma alta porcentagem de narcolépticos tem uma dada forma do gene para o antígeno leucocitário humano (HLA). No entanto, cerca de 25% da população em geral tem a forma narcoléptica do gene HLA, e ainda assim a grande maioria não desenvolve narcolepsia. Fatores ambientais podem também ter um papel importante. Um estudo recente realizado na China observou que o início da narcolepsia em crianças varia com as estações do ano e tende a ser maior após infecções respiratórias relacionadas ao inverno. Houve um aumento especialmente marcante nos casos de narcolepsia logo após a pandemia de *influenza* H1N1 em 2009 a 2010, seguido por uma redução nos dois anos que se seguiram. As taxas de narcolepsia aumentaram tanto na Europa, onde muitas pessoas foram vacinadas contra o H1N1, quanto na China, onde as vacinas não estavam disponíveis.

A narcolepsia ocorre em cabras, jumentos, pôneis e em mais de uma dúzia de raças de cães. Em 1999, Emmanuel Mignot, Seiji Nishino e seu grupo de pesquisa, da Universidade Stanford, verificaram que a narcolepsia canina é causada por uma mutação do gene de um receptor da hipocretina. Também

em 1999, Masashi Yanagisawa e seu grupo, do Centro Médico Sudoeste da Universidade do Texas, deletaram os genes responsáveis pelo neurotransmissor peptídico hipocretina em camundongos e descobriram que os animais eram narcolépticos. Essas pesquisas em animais rapidamente inspiraram importantes estudos acerca da narcolepsia em seres humanos.

Em 2000, duas equipes de pesquisadores descobriram que os encéfalos de seres humanos narcolépticos apresentavam cerca de 10% ou menos do número normal de neurônios contendo hipocretina (Figura A). O seu LCS apresenta níveis de hipocretina tão baixos que não são mensuráveis, ao passo que este peptídeo apresenta níveis normais em quase qualquer outra doença neurológica. Na maioria dos casos, a narcolepsia em seres humanos quase certamente resulta da morte seletiva de neurônios contendo hipocretina. Diferentemente de algumas versões animais da doença, a deficiência de hipocretina raramente é causada por mutações dos genes para hipocretina ou para o seu receptor. Não se sabe a razão pela qual os neurônios contendo hipocretina morrem nos pacientes narcolépticos, embora haja fortes evidências de que algum tipo de processo autoimune esteja envolvido. Fragmentos de proteínas virais podem mimetizar a hipocretina, de modo a acionar as células do sistema imune para que ataquem as células liberadoras de hipocretina.

Ainda não há cura para a narcolepsia, e os tratamentos atualmente empregados apenas tratam de aliviar os sintomas. Sonecas frequentes, anfetaminas e um fármaco denominado *modafinila* podem ajudar com a sonolência diurna, ao passo que antidepressivos tricíclicos (que têm efeitos supressores do sono REM) podem reduzir a cataplexia e a paralisia do sono. A descoberta de que a deficiência de hipocretina é responsável pela narcolepsia sugere um óbvio tratamento em potencial: a administração de hipocretina ou de seus agonistas. Os resultados de ensaios em seres humanos até agora foram um desapontamento. Um problema é que a hipocretina não penetra facilmente na barreira hematoencefálica. O transplante de neurônios contendo hipocretina mostrou-se algo promissor em estudos em animais, mas não se tentou ensaios em seres humanos.



Figura A
Neurônios contendo hipocretina (orexina) no hipotálamo de um encéfalo normal (à esquerda) e de um encéfalo narcoléptico (à direita). (Fonte: adaptada de Thannickal et al., 2000, Fig. 1.)

REM progride, os fusos desaparecem e são substituídos por ritmos delta lentos (menores do que 4 Hz). Os ritmos delta também podem ser um produto de células talâmicas, ocorrendo quando os seus potenciais de membrana se tornam ainda mais negativos que durante os ritmos de fuso (e muito mais negativos que

durante a vigília). A sincronização da atividade durante os ritmos de fuso ou delta deve-se às interconexões neurais dentro do tálamo e entre o tálamo e o córtex. Devido às fortes conexões excitatórias recíprocas entre o tálamo e o córtex, a atividade rítmica em um deles é frequentemente projetada de maneira intensa e ampla sobre o outro.

Mecanismos do Sono REM. O sono REM é um estado tão diferente do sono não REM que nós esperaríamos algumas distinções neurais claras. Muitas áreas corticais estão tão ativas no sono REM quanto na vigília. Por exemplo, os neurônios do córtex motor disparam rapidamente e geram padrões motores organizados, que tentam comandar o corpo inteiro, mas têm êxito somente com poucos músculos dos olhos, do ouvido interno e com aqueles essenciais para a respiração. Os sonhos elaborados do sono REM certamente requerem o córtex cerebral, o qual, no entanto, não é necessário para a *produção* do sono REM.

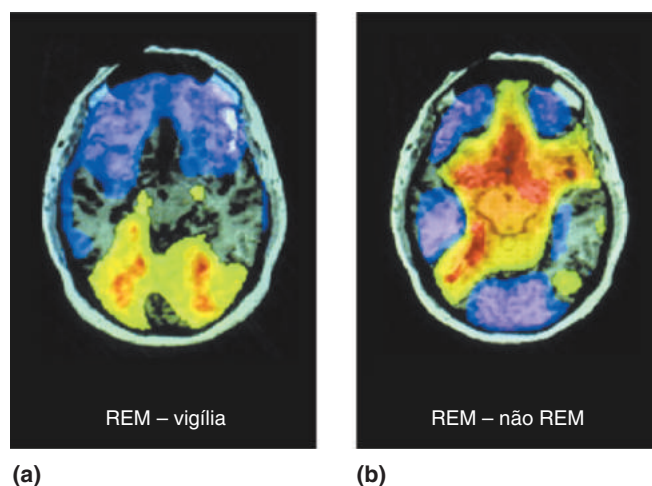
O uso de TEP e IRMf para o imageamento do encéfalo humano no sono e na vigília nos deu vislumbres fascinantes dos padrões de atividade que distinguem a vigília do sono REM e não REM. A Figura 19.20a mostra a diferença na atividade encefálica entre o sono REM e a vigília. Algumas áreas, incluindo o córtex visual primário, apresentavam aproximadamente a mesma atividade nos dois estados. Áreas corticais extraestriatais e porções do sistema límbico, porém, estavam significativamente mais ativas durante o sono REM do que durante a vigília. Por outro lado, as regiões dos lobos frontais estavam visivelmente menos ativas durante o sono REM. A Figura 19.20b mostra um contraste da atividade encefálica nos sonos REM e não REM. O córtex visual primário e diversas outras áreas estão significativamente menos ativos durante o sono REM, porém o córtex extraestriatal está mais ativo no sono REM do que no sono não REM. Esses resultados ilustram de modo intrigante o que ocorre quando dormimos. Durante o sono REM, ocorre uma explosão de atividade extraestriatal, presumivelmente durante os momentos em que sonhamos. Contudo, não ocorre um aumento correspondente de atividade no córtex visual primário, sugerindo que a excitação extraestriatal está sendo gerada internamente. O componente emocional dos sonhos poderia originar-se na acentuada ativação límbica. A baixa atividade no lobo frontal sugere que pode não ocorrer a integração ou a interpretação em nível mais elevado da informação visual extraestriatal, deixando-nos com uma mescla de imagens visuais não interpretadas.

O controle do sono REM, assim como de outros estados funcionais encefálicos, deriva de sistemas modulatórios difusos na porção central do tronco encefálico, principalmente na ponte. As frequências de disparo dos dois principais

► **FIGURA 19.20**

Imagens por TEP do encéfalo humano nos estados de sono e de vigília.

Estas imagens mostram a atividade encefálica em secções horizontais. **(a)** As cores representam diferenças na atividade entre o sono REM e o estado de vigília; verde, amarelo e vermelho indicam maior ativação durante o REM, e tons de púrpura indicam menor ativação durante o REM. Observe o chanfrado de cor escura na margem inferior (parte posterior) da secção, indicando que o córtex estriado está igualmente ativo nos dois estados. **(b)** O sono REM, em comparação com o sono não REM. No sono REM, o córtex estriado está menos ativo. (Fonte: Braun et al., 1998, Fig. 1.)



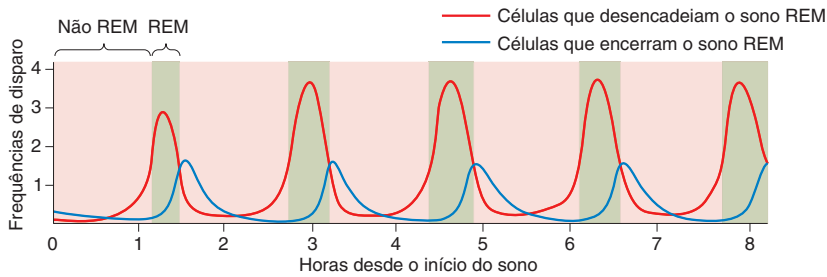


FIGURA 19.21

Controle do início e do fim dos episódios REM pelos neurônios do tronco encefálico. Este gráfico mostra as frequências relativas de disparos dos neurônios relacionados ao REM durante uma única noite de sono. Os períodos de sono REM estão em verde. As células que desencadeiam o sono REM são neurônios colinérgicos da ponte que aumentam sua frequência de disparos imediatamente antes do início do sono REM (linha vermelha). As células que encerram o sono REM são neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos do *locus coeruleus* e dos núcleos da rafe, respectivamente, e suas frequências de disparo aumentam imediatamente antes do fim do sono REM (linha azul). (Fonte: McCarley e Massaquoi, 1986, Fig. 4B.)

sistemas do tronco encefálico superior, o *locus coeruleus* e os núcleos da rafe, diminuem para um nível mínimo antes do início do sono REM (Figura 19.21). Ocorre, contudo, um nítido e concomitante aumento nas frequências de disparos dos neurônios pontinos que contêm ACh, e algumas evidências sugerem que neurônios colinérgicos induzem o sono REM. Provavelmente é a ação da ACh durante o sono REM que determina que o tálamo e o córtex se comportem de modo semelhante ao do estado de vigília.

Por que nós não “encenamos” nossos sonhos movendo nossos corpos? Os mesmos sistemas centrais do tronco encefálico que controlam os processos do sono no prosencéfalo também inibem ativamente nossos neurônios motores espinhais, impedindo que a atividade motora descendente se expresse como movimento real. Esse é claramente um mecanismo adaptativo, protegendo-nos de nós próprios. Em casos raros, as pessoas, geralmente homens de idade avançada, parecem encenar os seus sonhos; essas pessoas possuem uma condição um tanto perigosa, conhecida como *transtorno de comportamento do sono REM*. Essas pessoas sofrem repetidos ferimentos, e até mesmo seus cônjuges têm sido vítimas de seus comportamentos violentos noturnos. Um homem sonhou que estava em um jogo de futebol americano e agarrou a cômoda de seu quarto. Outro imaginou que estava defendendo a sua mulher de um ataque, quando, na verdade, estava atacando-a em sua cama. A base para esse distúrbio do sono REM parece ser uma perturbação nas funções dos sistemas do tronco encefálico que normalmente medeiam a atonia do REM. Lesões experimentais em certas partes da ponte podem causar uma condição similar em gatos. Durante os períodos REM, eles parecem caçar camundongos imaginários ou investigar invasores invisíveis. Distúrbios dos mecanismos de controle do REM, causados por uma deficiência de hipocretina (orexina), também contribuem para os problemas de indivíduos com narcolepsia (ver Quadro 19.4).

Fatores Promotores do Sono. Os pesquisadores do sono têm procurado intensamente por um agente químico no sangue ou no líquido cerebrospinal (LCS) que estimule, ou até mesmo cause, o sono. Muitas substâncias promotoras do sono foram identificadas em animais privados de sono. Descreveremos algumas das principais. Uma substância-chave entre elas é a adenosina. A *adenosina* é utilizada por todas as células para construir algumas das moléculas mais básicas para a vida, incluindo o DNA, o RNA e o trifosfato de adenosina (ATP). A adenosina é também liberada por alguns neurônios e pela glia e atua como um neuromodulador em sinapses em todo o encéfalo. É uma substância que pode ter apelo para os milhões que bebem café, chá e refrigerantes à base de cola. Desde os tempos antigos, antagonistas dos receptores de adenosina, como cafeína e teofilina, têm sido usados para manter as pessoas acordadas. Por outro lado, a administração de adenosina ou de seus agonistas aumenta o sono. Os níveis extracelulares de adenosina que ocorrem naturalmente no encéfalo estão mais altos durante a vigília do que durante o sono. Os níveis aumentam progressivamente durante períodos prolongados de vigília e de privação de

sono, e diminuem gradativamente durante o sono. Alterações relacionadas à vigília nos níveis de adenosina não ocorrem em todo o encéfalo, mas apenas em certas regiões relacionadas ao sono. Essas duas propriedades da adenosina – seus efeitos promotores do sono e a relação entre seus níveis e a necessidade de sono – sugerem fortemente que ela seja um importante fator promotor do sono.

Como a adenosina poderia promover o sono? A adenosina tem um efeito inibitório sobre os sistemas modulatórios difusos de ACh, NA e 5-HT, os quais tendem a promover a vigília. Isso sugere que o sono pode ser o resultado de uma reação em cadeia de moléculas. A atividade neural no encéfalo acordado aumenta os níveis de adenosina, aumentando, assim, a inibição dos neurônios nos sistemas moduladores associados à vigília. O aumento da supressão dos sistemas que modulam a vigília aumenta a probabilidade de o encéfalo entrar em atividade sincrônica de ondas lentas, característica do sono não REM. Após o sono iniciar, os níveis de adenosina lentamente caem, e a atividade nos sistemas moduladores gradualmente aumenta, até acordarmos e iniciarmos um novo ciclo.

Outro importante fator promotor do sono é o *óxido nítrico* (NO). Lembre-se que o NO é uma pequena molécula, móvel e gasosa, que pode se difundir facilmente através de membranas e serve como mensageiro retrógrado (da pós-sinapse para a pré-sinapse) entre certos neurônios (ver Capítulo 6). Os neurônios colinérgicos do tronco encefálico capazes de promover a vigília expressam níveis especialmente altos da enzima que sintetiza NO. Os níveis de NO no encéfalo atingem seu ponto mais alto durante a vigília e aumentam rapidamente com a privação de sono. Como o NO promove o sono? Os estudos têm mostrado que o NO dispara a liberação de adenosina. Como vimos, a adenosina promove o sono não REM, suprimindo a atividade de neurônios que ajudam a manter a vigília.

A sonolência é uma das consequências mais comuns de doenças infecciosas, como o resfriado comum e a gripe. Há elos diretos entre a resposta imune à infecção e a regulação do sono. Na década de 1970, o fisiologista John Pappenheimer, da Universidade Harvard, identificou um dipeptídeo muramíl no LCS de cabras privadas de sono, que facilitava a manifestação do sono não REM. Peptídeos muramíl são geralmente produzidos somente pelas paredes celulares de bactérias, e não por células encefálicas, e eles também podem causar febre e estimular as células imunes do sangue. Não está muito claro como esses peptídeos surgem no LCS, mas podem ter sido sintetizados pelas bactérias nos intestinos. Pesquisas mais recentes têm implicado diversos peptídeos sinalizadores, chamados de *citocinas*, que estão envolvidos no sistema imune, na regulação do sono. Um deles é a *interleucina 1*, sintetizada na glia e também por macrófagos, células encontradas em todo o corpo que monitoram material estranho ao organismo. Como a adenosina e o NO, os níveis de interleucina 1 aumentam durante a vigília e, em seres humanos, esses níveis atingem seu pico logo antes do início do sono. A interleucina 1 promove o sono não REM, mesmo quando o sistema imune não foi ativado. Quando administrada a seres humanos, ela induz fadiga e sonolência. A interleucina 1 também estimula o sistema imune.

Outra substância endógena promotora do sono é a *melatonina*, um hormônio secretado pelo corpo pineal, uma glândula do tamanho de uma ervilha (ver apêndice do Capítulo 7). A melatonina é um derivado do aminoácido triptofano. Ela foi chamada de o “Drácula dos hormônios”, pois é liberada apenas quando o ambiente escurece – normalmente à noite – e sua liberação é inibida pela luz. Em seres humanos, os níveis de melatonina tendem a aumentar aproximadamente no momento em que nos tornamos sonolentos, no início da noite, apresentando um pico nas primeiras horas da manhã e caindo para os níveis basais quando acordamos. Evidências sugerem que a melatonina ajude a iniciar e manter o sono, mas seu papel preciso nos ciclos naturais de sono-vigília não está bem esclarecido. Nos últimos anos, a melatonina tornou-se popular como uma droga indutora

do sono. Embora tenha sido algo promissora para o tratamento dos sintomas do efeito dos voos transmeridianos e da insônia que afeta alguns adultos mais idosos, o efeito geral da melatonina como indutora do sono permanece em debate.

Expressão Gênica Durante o Sono e a Vigília. Pesquisas sobre a função neural do sono têm se beneficiado de estudos em vários níveis de análise, incluindo o comportamento relacionado ao sono, a fisiologia do encéfalo e a ação dos sistemas modulatórios difusos. Métodos da neurobiologia molecular têm contribuído para a descoberta de alguns fatos interessantes. Ainda que as peças não se encaixem todas completamente, está claro que os estados comportamentais do sono e da vigília são diferentes mesmo no nível molecular. No macaco do gênero *Macaca*, por exemplo, a maioria das áreas do córtex cerebral mostra taxas mais elevadas de síntese proteica no sono profundo do que no sono leve. Em ratos, os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) estão mais baixos em várias áreas encefálicas durante o sono, quando comparados à vigília.

Estudos têm demonstrado que o sono e a vigília estão associados a diferenças na expressão de certos genes. Chiara Cirelli e Giulio Tononi, trabalhando no Instituto de Neurociências, em San Diego, e na Universidade de Wisconsin, examinaram a expressão de milhares de genes em ratos que estavam acordados ou dormindo. A grande maioria dos genes mostrou o mesmo nível de expressão nos dois estados. Os 0,5% dos genes que mostraram diferentes níveis de expressão podem, entretanto, fornecer sugestões do que ocorre no encéfalo durante o sono. A maioria dos genes com maior expressão no encéfalo desperto se encaixa em um dos três grupos abaixo. Um grupo inclui os chamados *genes imediatos precoces*, genes que codificam fatores de transcrição, os quais afetam a expressão de outros genes. Alguns desses genes parecem estar relacionados a mudanças na eficiência sináptica. A baixa expressão desses genes durante o sono pode estar associada ao fato de que o aprendizado e a formação da memória estão basicamente ausentes nesse estado. O segundo grupo de genes com maior expressão no encéfalo desperto está relacionado à mitocôndria. É possível que a expressão aumentada desses genes realize a função de satisfazer as demandas metabólicas mais elevadas do encéfalo desperto. O terceiro grupo inclui genes relacionados a respostas ao estresse celular.

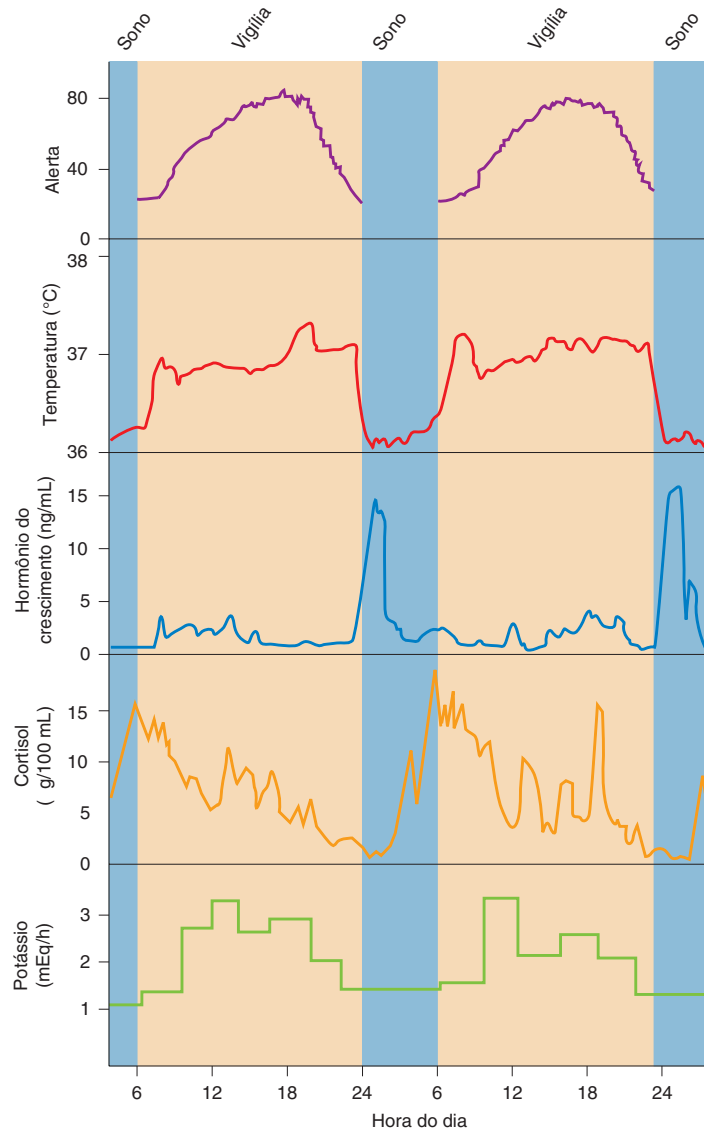
Um grupo diferente de genes apresentou maior expressão durante o sono, e alguns deles podem contribuir para o aumento na síntese proteica e para os mecanismos de plasticidade sináptica que complementam aqueles mais prevalentes durante a vigília. Um ponto importante é que as mudanças na expressão gênica relacionadas ao sono foram específicas para o encéfalo, e não houve alterações semelhantes em outros tecidos, como o fígado ou o músculo esquelético. Isso é consistente com a hipótese amplamente mantida de que o sono seja um processo gerado pelo encéfalo, para o benefício do encéfalo.

RITMOS CIRCADIANOS

Quase todos os animais terrestres coordenam seu comportamento de acordo com **ritmos circadianos**, os ciclos diários de claridade e escuridão que resultam da rotação da terra. (O termo vem do latim, *circa*, “aproximadamente”, e *dies*, “dia.”) Os cronogramas precisos dos ritmos circadianos variam entre as espécies. Alguns animais são ativos durante as horas do dia, outros, somente à noite, e outros principalmente nos períodos de transição do alvorecer e do crepúsculo. A maioria dos processos fisiológicos e bioquímicos do corpo também se eleva e declina com os ritmos diários: temperatura corporal, fluxo sanguíneo, produção de urina, níveis hormonais, crescimento de pelos e taxas metabólicas, todos sofrem flutuações (Figura 19.22). Em seres humanos, existe uma relação aproximadamente inversa entre a propensão para dormir e a temperatura corporal.

► FIGURA 19.22

Os ritmos circadianos das funções fisiológicas. São mostradas flutuações em dois dias consecutivos. O nível de alerta e a temperatura corporal interna variam de forma similar. Os níveis de hormônio do crescimento e de cortisol no sangue estão, contudo, mais altos durante o sono, embora em tempos diferentes. O gráfico inferior mostra a excreção de potássio pelos rins, que é mais elevada durante o dia. (Fonte: adaptada de Coleman, 1986, Fig. 2.1.)



Quando os ciclos de claro-escuro são removidos do ambiente do animal, os ritmos circadianos mantêm mais ou menos a mesma relação, uma vez que os relógios primários para os ritmos circadianos não são astronômicos (o Sol e a Terra), mas biológicos, ocorrendo no encéfalo. Os relógios do encéfalo, como todos os relógios, são imperfeitos e requerem ajuste ocasional. De vez em quando, você reajusta seu relógio para mantê-lo em sincronia com o resto do mundo (ou ao menos a hora em seu computador é reajustada). Da mesma forma, estímulos externos, como a luz e o escuro, ou alterações diárias de temperatura, auxiliam a ajustar os relógios do encéfalo para mantê-los sincronizados com o início e o final diários da luz do sol. Os ritmos circadianos têm sido bem estudados nos níveis comportamental, celular e molecular. Os relógios do encéfalo são um exemplo interessante do elo entre a atividade de determinados neurônios e o comportamento.

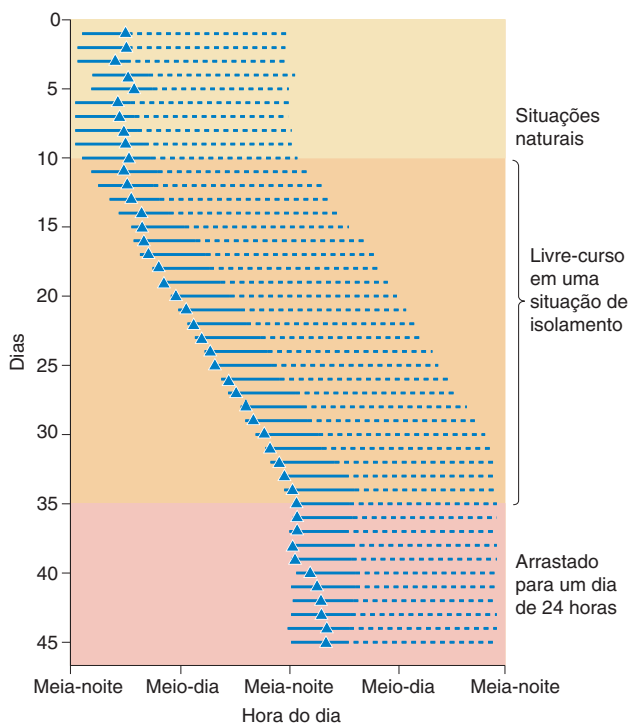
Os Relógios Biológicos

A primeira evidência para um relógio biológico veio de um organismo sem encéfalo, uma planta chamada mimosa. A mimosa ergue suas folhas durante

o dia, baixando-as à noite. Parece óbvio para muitas pessoas que a planta simplesmente reage à luz do sol, com algum tipo de movimento reflexo. Em 1729, o físico francês Jean Jacques d'Ortous de Mairan testou o óbvio; ele colocou algumas plantas mimosas em um recinto escuro e verificou que elas continuavam a erguer e baixar as suas folhas. Uma nova e surpreendente observação, no entanto, pode levar a uma conclusão errada. Era opinião de Mairan que a planta ainda estava, de alguma maneira, sensibilizada pelos movimentos do sol, mesmo na escuridão. Mais de um século depois, o botânico suíço Augustin de Candolle mostrou que uma planta similar, quando colocada no escuro, movia as suas folhas para cima e para baixo a cada 22 horas, em vez de a cada 24 horas, de acordo com o movimento do sol. Isso sugeria que a planta não estava respondendo ao sol e muito provavelmente tinha um relógio biológico interno.

Informações do tempo oriundas do ambiente (luz e escuridão, e variações na temperatura e na umidade) são coletivamente denominadas **zeitgebers** (em alemão, aquilo que “impõe o tempo”). Na presença de zeitgebers, os animais têm seus ritmos *arrastados* pelo ritmo dia-noite e mantêm um ciclo de atividade de exatamente 24 horas. Obviamente, erros consistentes de precisão temporal, mesmo que pequenos, não poderiam ser tolerados por um longo período. Um ciclo de 24,5 horas em três semanas mudaria um animal da atividade diurna para a noturna. Quando os animais estão completamente privados de zeitgebers, eles estabelecem um ritmo de atividade e repouso que frequentemente tem um período de mais ou menos 24 horas, em cujo caso seus ritmos são ditos estarem em *livre-curso*. No camundongo, o período de livre-curso natural é de aproximadamente 23 horas; em *hamsters*, ele está próximo das 24 horas, e, em seres humanos, tende a estar entre 24,5 e 25,5 horas (Figura 19.23).

É muito difícil isolar um ser humano de todos os zeitgebers possíveis. Mesmo dentro de um laboratório, a sociedade fornece muitas informações sutis de tempo, como os sons de máquinas, a chegada e a saída de pessoas e o ciclo liga-desliga do aquecedor e do ar-condicionado. Alguns dos ambientes mais retirados são cavernas profundas, que têm sido locais para vários estudos de isolamento.



◀ FIGURA 19.23

Ritmos circadianos do sono e da vigília. Este é um gráfico dos ciclos diários de sono-vigília de uma pessoa ao longo de um período de 45 dias. Cada linha horizontal é um dia; linhas sólidas indicam sono, e linhas tracejadas indicam vigília. Um triângulo indica o ponto da temperatura corporal mais baixa do dia. O sujeito foi exposto inicialmente a 9 dias de ciclos de 24 horas naturais de claro-escuro, ruído e silêncio e temperatura do ar. Durante os 25 dias seguintes, todos os sinais de horários foram removidos, e o sujeito ficou livre para estabelecer seu próprio horário. Observe que os ciclos sono-vigília permaneceram estáveis, mas cada um estendido para aproximadamente 25 horas. O sujeito estava em livre-curso. Observe também que o ponto de temperatura corporal mais baixa se desloca do final para o início do período de sono. Durante os últimos 11 dias, um ciclo de 24 horas de claro-escuro e refeições foi introduzido novamente, os ritmos do sujeito foram novamente arrastados para um ritmo de 24 horas, e a temperatura corporal gradualmente se deslocou de volta para o seu ponto normal no ciclo de sono. (Fonte: adaptada de Dement, 1976, Figura 2.)

Quando as pessoas nas cavernas são deixadas livres para estabelecer seus próprios horários de atividade por meses sem interrupção – acordando e dormindo, ligando e desligando a luz e comendo quando quiserem –, inicialmente se instala um ritmo de aproximadamente 25 horas. No entanto, após dias, ou até semanas, as suas atividades podem seguir um ritmo de livre-curso com um período surpreendentemente longo de 30 a 36 horas. Eles permanecem acordados por aproximadamente 20 horas seguidas, então dormem por aproximadamente 12 horas e esse padrão lhes parece, então, perfeitamente normal.

Em experimentos de isolamento, o comportamento e a fisiologia nem sempre continuam a seguir o ciclo juntos. Estudos recentes observaram que a temperatura corporal e outras medidas fisiológicas podem continuar a mudar de modo confiável ao longo de um ciclo de 24 horas, mesmo se as pessoas tiveram seu “dia” arrastado para 20 ou 28 horas com luz artificial. Isso significa que os ritmos da temperatura e do sono-vigília, os quais estão normalmente sincronizados para um período de 24 horas, tornam-se dessincronizados. Nos experimentos realizados nas cavernas, quando se deixa as pessoas livres para estabelecer seus próprios horários, pode haver até mesmo diferenças maiores nos períodos dos ciclos comportamentais e fisiológicos. Normalmente, nossa temperatura corporal mais baixa ocorre logo antes de acordarmos pela manhã, mas, quando estamos dessincronizados, esse mínimo da temperatura pode flutuar, primeiro para mais cedo no período do sono, e, então, para o momento de despertar. A qualidade do sono e o bem-estar da vigília estão prejudicados quando os ciclos estão dessincronizados. Uma observação deduzida dessa dessincronização é que o corpo tem mais de um relógio biológico, visto que o sono-vigília e a temperatura podem seguir ciclos diferentes conforme seus próprios ritmos, desacoplados um do outro.

A dessincronização pode ocorrer temporariamente quando viajamos e forçamos nosso corpo repentinamente a um novo ciclo sono-vigília. Essa é a experiência que resulta dos *voos transmeridianos* (*jet lag*), e a melhor cura é bastante luminosidade, que ajuda a sincronizar novamente nossos relógios biológicos.

O zeitgeber básico para mamíferos maduros é o ciclo claro-escuro. Entretanto, os níveis hormonais da mãe podem ser o primeiro zeitgeber para alguns mamíferos, regulando seus níveis de atividades ainda no ventre. Em estudos utilizando vários animais adultos, zeitgebers efetivos também têm incluído a disponibilidade periódica de alimento ou água, contato social, ciclos de temperatura ambiental e ciclos ruído-silêncio. Embora muitos desses sejam menos efetivos do que ciclos claro-escuro, eles podem ser importantes para determinar as espécies em certas circunstâncias.

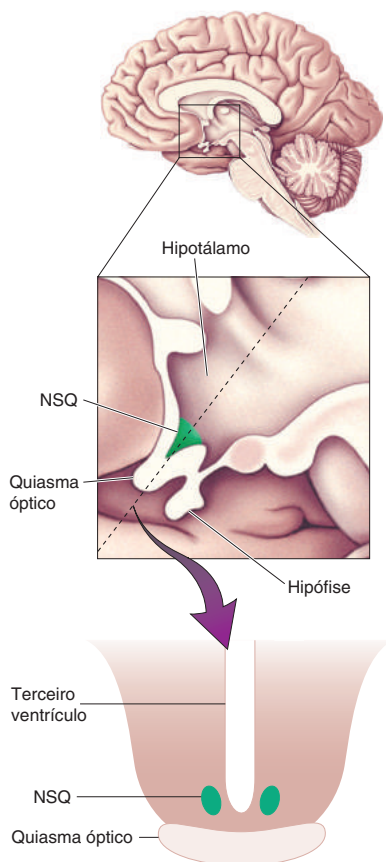
O Núcleo Supraquiasmático: um Relógio Encefálico

Um relógio biológico que produz ritmos circadianos consiste em vários componentes:

Sensor de luz → Relógio → Via eferente

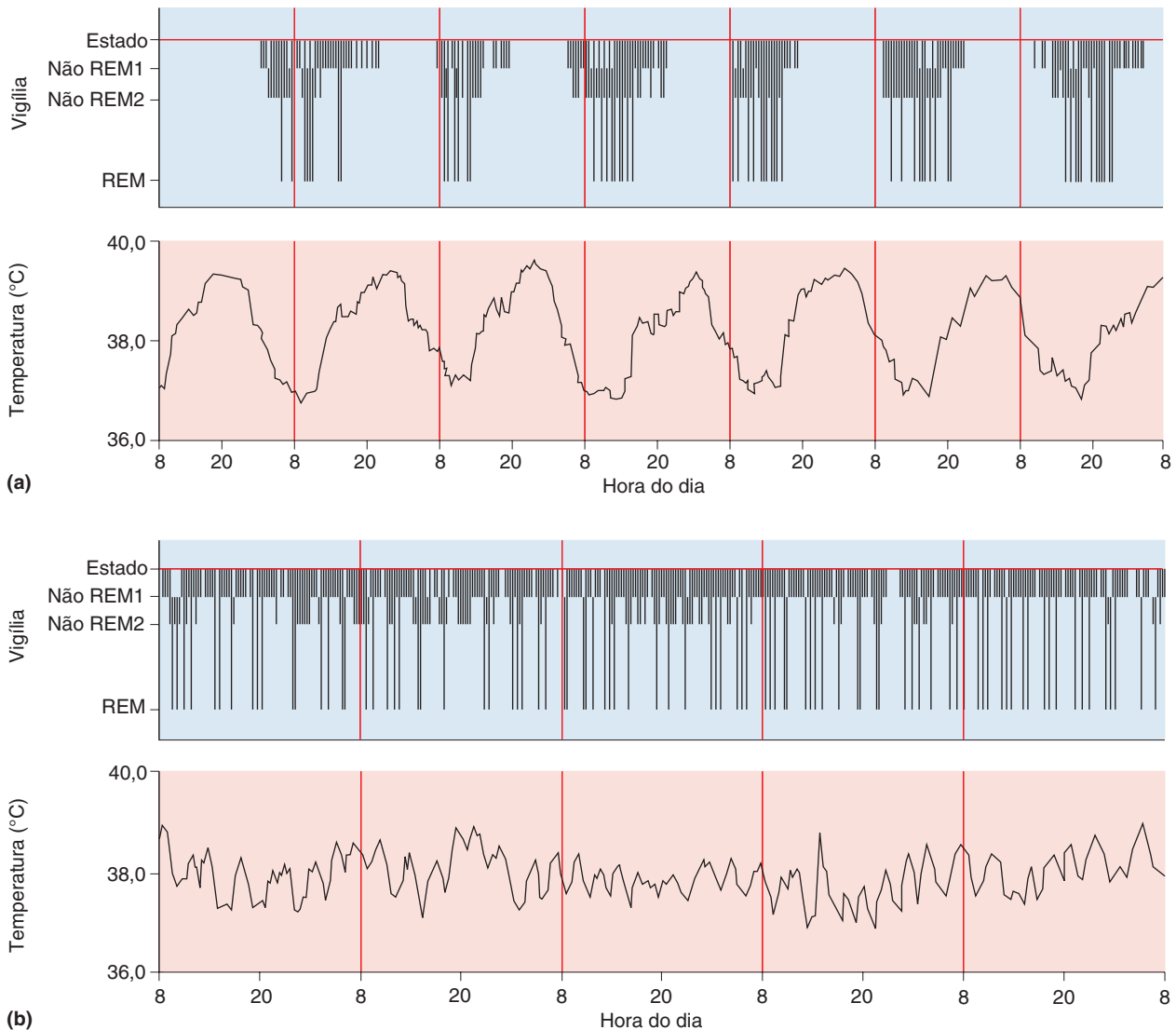
Uma ou mais vias aferentes são sensíveis à luz e à escuridão, e estas regulam o relógio e mantêm seu ritmo coordenado com os ritmos circadianos do meio. O relógio continua a funcionar e mantêm seu ritmo básico mesmo quando a via aferente for removida. As vias eferentes do relógio permitem controlar certas funções cerebrais e corporais, de acordo com a precisão temporal do relógio.

Os mamíferos têm um par de minúsculos grupos de neurônios no hipotálamo, que servem como um relógio biológico: os **núcleo supraquiasmáticos (NSQ)**, introduzidos no Capítulo 15. Cada NSQ tem um volume de menos de 0,3 mm³, e seus neurônios estão entre os menores no encéfalo. Eles estão localizados em cada lado da linha média, nas bordas do terceiro ventrículo (Figura 19.24). Quando o NSQ é estimulado eletricamente, ritmos circadianos



▲ FIGURA 19.24

Os núcleos supraquiasmáticos humanos. Dois núcleos supraquiasmáticos situam-se dentro do hipotálamo, logo acima do quiasma óptico e próximos ao terceiro ventrículo. A visão sagital é seguida por uma visão frontal, seccionada na linha tracejada.



▲ FIGURA 19.25
O núcleo supraquiasmático e os ritmos circadianos. (a) Macacos-esquilo normais, mantidos em um ambiente constantemente iluminado, exibem ritmos circadianos de aproximadamente 25,5 horas. O gráfico mostra os estágios de vigília e de sono e as variações simultâneas na temperatura corporal. Os estados de atividade dos animais são definidos como vigília, dois níveis de sono não REM (não REM1 ou não REM2), ou sono REM. (b) Os ritmos circadianos são abolidos em macacos que tiveram lesões em ambos os NSQ e foram mantidos em ambiente com luz constante. Observe que lesões do NSQ resultam em ritmos persistentes de alta frequência, tanto dos estados de atividade quanto da temperatura. (Fonte: adaptada de Edgar et al., 1993, Figs. 1, 3.)



QUADRO 19.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Relógios de *Hamsters* Mutantes

Os *hamsters* dourados são os perfeccionistas da precisão temporal circadiana. Quando colocados em escuridão constante, continuam dormindo e acordando, correndo em suas rodas, comendo e bebendo em um período médio de 24,1 horas, durante semanas ininterruptamente.

Foi essa precisão que fez os neurocientistas Martin Ralph e Michael Menaker, trabalhando então na Universidade de Oregon, observarem quando um dos *hamsters* de seu laboratório começou a apresentar ciclos de 22,0 horas durante três semanas no escuro. Este macho dissidente foi cruzado com três fêmeas de caráter circadiano irrepreensível (seus períodos de livre-curso eram de 24,01, 24,03 e 24,04 horas – absolutamente normal). Quando 20 filhotes das três ninhadas resultantes foram testados no escuro, seus períodos em livre-curso foram claramente divididos em dois grupos. Metade deles apresentava períodos de 24,0 horas, e metade tinha períodos de 22,3 horas. Cruzamentos adicionais mostraram que os *hamsters* com os períodos circadianos mais curtos possuíam uma cópia mutante de um gene (*tau*) que era dominante sobre o gene normal. Após novo cruzamento, Ralph e Menaker descobriram que os animais que apresentavam duas cópias do gene *tau* mutante tinham períodos em livre-curso de apenas 20 horas! A mutação *tau* foi finalmente identificada como de uma cinase específica, que interage com certos genes-relógio (ver Figura 19.27).

Os *hamsters* com ritmos circadianos mutantes forneceram uma forma convincente de responder a uma questão fundamental: o NSQ é o relógio circadiano do encéfalo? Ralph, Menaker e colaboradores verificaram que, quando os NSQ de um *hamster* são removidos, os ritmos são inteiramente perdidos. Contudo, os ritmos poderiam ser restaura-

dos nesses animais que sofreram a ablação, simplesmente transplantando um novo NSQ no seu hipotálamo e aguardando aproximadamente uma semana.

O achado-chave foi que os animais que recebiam os transplantes adotavam o ritmo circadiano do NSQ transplantado, não o ritmo que eles tinham previamente. Em outras palavras, se um *hamster* geneticamente normal com lesões no NSQ recebesse um NSQ de um doador com uma cópia do gene mutante *tau*, ele, subsequentemente, faria ciclos de aproximadamente 22 horas. Se o NSQ transplantado fosse proveniente de um animal com dois genes *tau* mutantes, ele teria um ciclo de 20 horas. Essa é uma poderosa evidência de que o NSQ é o relógio circadiano mestre no encéfalo do *hamster* e, provavelmente, em nosso encéfalo também.

Períodos circadianos curtos foram frequentemente devastadores para o estilo de vida de um *hamster* mutante quando ele era colocado em um ciclo normal de luz e escuro de 24 horas. A preferência normal de um *hamster* é estar ativo à noite, mas a maioria dos animais *tau* não podia se ajustar completamente a um ritmo de 24 horas. Em vez disso, eles acabaram com períodos de atividade que se deslocavam continuamente ao longo de várias partes do ciclo claro-escuro.

Um problema similar ocorre algumas vezes em pessoas, mais frequentemente em idosos. Devido a uma diminuição dependente da idade do ritmo circadiano, uma sonolência irresistível começa no início da noite e o despertar ocorre às 3 ou 4h da manhã. Algumas pessoas são incapazes de ajustar seus ciclos de sono-vigília para um ritmo diário, e, assim como os *hamsters* mutantes, eles apresentam seus ciclos de atividade constantemente deslocados com relação à luz do dia.

Pelo fato de o comportamento estar normalmente sincronizado com ciclos claro-escuro, deve haver também um mecanismo fotossensível para regular o relógio encefálico. O NSQ realiza este acoplamento via tracto retino-hipotalâmico: os axônios de células ganglionares na retina estabelecem sinapses diretamente com dendritos dos neurônios do NSQ. Essa aferência oriunda da retina é necessária e suficiente para arrastar os ciclos sono-vigília para a noite e o dia. Quando são feitos registros de neurônios do NSQ, observa-se que muitos são, de fato, fotossensíveis. Diferentemente dos neurônios mais familiares da via visual (ver Capítulo 10), os neurônios do NSQ possuem campos receptivos muito grandes, não seletivos e respondem mais à luminosidade do que à orientação e ao movimento do estímulo luminoso.

Surpreendentemente, pesquisas realizadas na última década sugerem que as células da retina que fazem a sincronia com o NSQ não são cones ou bastonetes. Sabe-se há bastante tempo que camundongos sem olhos não podem usar a luz para ajustar seus relógios internos, mas camundongos mutantes com retinas intactas e que não possuem bastonetes nem cones podem fazê-lo. Uma vez que cones e bastonetes eram os únicos fotorreceptores conhecidos nos mamíferos, a maneira como a luz podia afetar o relógio circadiano sem essas células era um mistério.

Esse mistério foi solucionado por David Berson e colaboradores, da Universidade Brown. Eles descobriram um novo fotorreceptor na retina, nada semelhante

aos cones ou aos bastonetes, mas que era, notavelmente, um tipo muito especializado de célula ganglionar. Lembre-se, do Capítulo 9, que células ganglionares são neurônios da retina cujos axônios enviam informação visual para o resto do encéfalo. Acreditava-se que as células ganglionares, assim como quase todos os demais neurônios no encéfalo, não eram diretamente fotossensíveis. As células ganglionares sensíveis à luz, contudo, expressam um tipo singular de fotopigmento, denominado *melanopsina*, que não está presente nos cones e bastonetes. Esses neurônios são excitados muito lentamente pela luz, e seus axônios enviam sinais diretamente ao NSQ, que pode reajustar o relógio circadiano que ali reside.

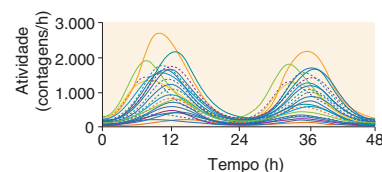
Os axônios eferentes do NSQ inervam principalmente partes próximas do hipotálamo, mas alguns também se projetam ao mesencéfalo e a outras partes do diencéfalo. Pelo fato de quase todos os neurônios do NSQ usarem GABA como seu principal neurotransmissor, esses neurônios presumivelmente inibem os neurônios que inervam. Ainda não está claro como o NSQ estabelece a precisão temporal de tantos comportamentos importantes. Extensas lesões das vias eferentes do NSQ perturbam os ritmos circadianos. Além das vias eferentes axonais, os neurônios do NSQ podem secretar ritmicamente o peptídeo neuro-modulador vasopressina (ver Capítulo 15).

Mecanismos do NSQ

Como os neurônios do NSQ fazem para medir o tempo? Está claro que cada célula do NSQ é um minúsculo relógio que mede o tempo com tique-taques regulares de sua própria maquinaria molecular. O experimento máximo de isolamento é simplesmente o de remover neurônios do NSQ de um rato e fazê-los crescer isoladamente em uma placa de cultura de tecido, segregando-os do restante do encéfalo e entre si. Ainda assim, as frequências de disparo de potenciais de ação, de utilização de glicose, de produção de vasopressina e de síntese proteica nesses neurônios continuam a variar com ritmos de aproximadamente 24 horas, exatamente como fazem em um encéfalo intacto (Figura 19.26). As células do NSQ em cultura não podem estar sendo reguladas por ciclos de claro-escuro (a aferência dos olhos seria necessária para isso), mas sua ritmicidade básica permanece intacta e se expressa exatamente como o faz quando um animal está privado de zeitgebers.

As células do NSQ comunicam sua mensagem rítmica para o restante do encéfalo através de axônios eferentes, por meio de potenciais de ação da maneira geral, e as frequências de disparo das células do NSQ variam com o ritmo circadiano. Contudo, potenciais de ação não são necessários para que os neurônios do NSQ mantenham seu ritmo. Quando a tetrodotoxina (TTX), um bloqueador dos canais de sódio dependentes de voltagem, é aplicada às células do NSQ, os potenciais de ação são bloqueados, mas não ocorre qualquer efeito sobre a ritmicidade de seu metabolismo e funções bioquímicas. Quando a TTX é removida, os potenciais de ação recomeçam a disparar com a mesma fase e frequência que apresentavam originalmente, antes da TTX, sugerindo que o relógio do NSQ se mantém funcionando mesmo sem potenciais de ação. Os potenciais de ação do NSQ são como os ponteiros de um relógio; a remoção dos ponteiros não faz cessar os mecanismos internos do relógio, mas torna impossível vermos a hora como comumente veríamos.

Qual é a natureza desse relógio que funciona sem potenciais de ação? Pesquisas em uma série de espécies indicam que é um ciclo molecular, com base na expressão gênica. O relógio molecular utilizado em seres humanos é similar àqueles observados em camundongos, moscas-das-frutas (*Drosophila*), e até mesmo no fungo usado como fermento para panificação. Na *Drosophila* e em camundongos, o sistema envolve vários **genes-relógio**. Nos mamíferos, alguns dos genes mais importantes são conhecidos como *período* (*per*), *criptocromo* e *clock*. Embora

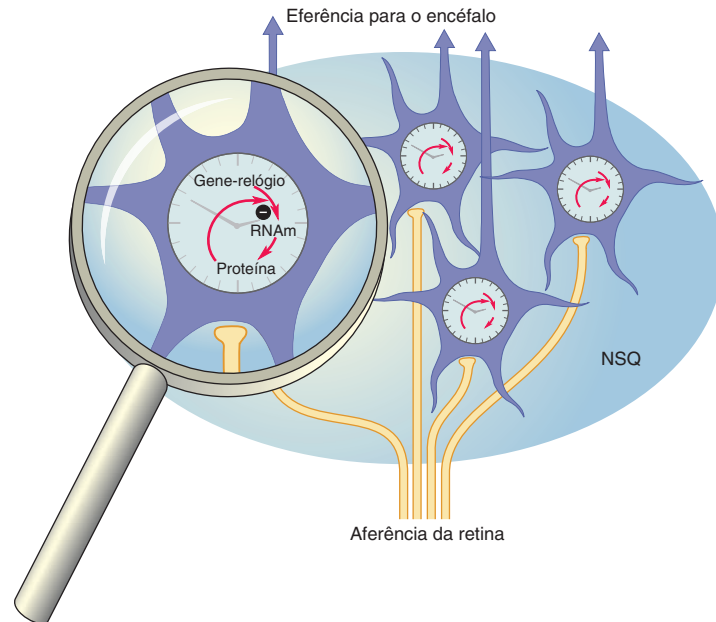


▲ FIGURA 19.26

Ritmos circadianos do NSQ isolado do restante do encéfalo. A atividade de um gene-relógio foi monitorada em 100 neurônios do NSQ individualmente, mantidos em cultura de tecido. Cada neurônio gera um forte ritmo circadiano que está bem coordenado com os outros neurônios. (Fonte: adaptada de Yamaguchi et al., 2003, Fig. 1.)

► FIGURA 19.27

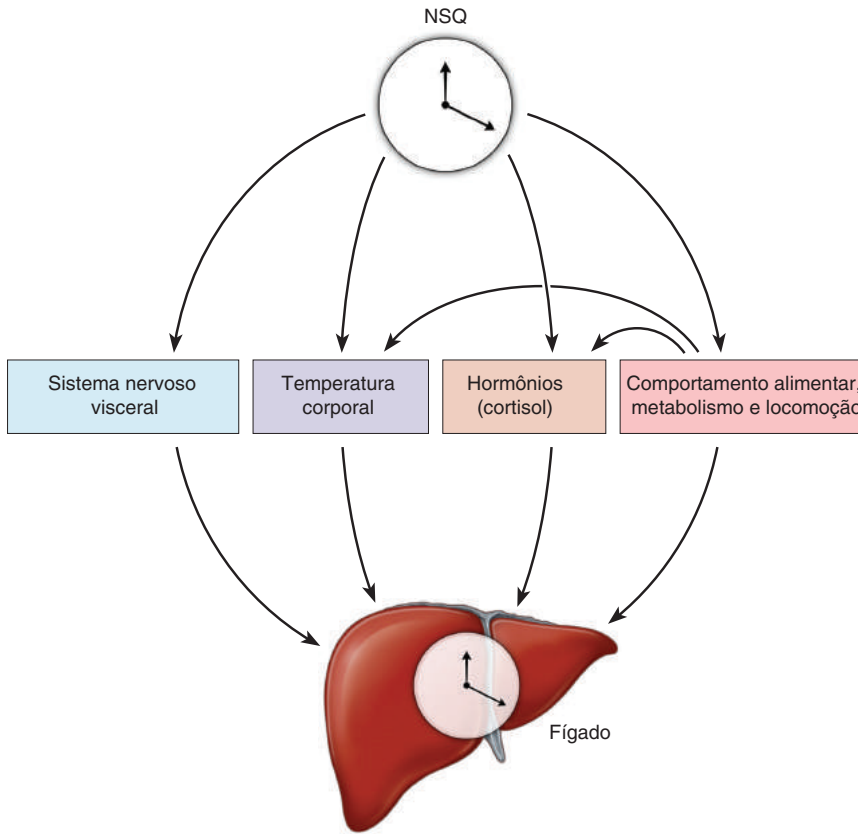
Genes-relógio. No NSQ, os genes-relógio produzem proteínas que inibem a transcrição adicional de seus genes. A transcrição gênica e a frequência de disparos de neurônios individuais do NSQ fazem o ciclo oscilar para cima e para baixo durante 24 horas. Os ciclos de muitas células são sincronizados pela exposição à luz (aferência da retina) e por interações dos neurônios do NSQ.



os detalhes variem entre as espécies, o esquema básico é uma alça de retroalimentação negativa. Muitos dos detalhes foram inicialmente deslindados em experimentos realizados por Joseph Takahashi e colaboradores, da Universidade Northwestern, que designaram o gene *clock* (“relógio”; um acrônimo para *circadian locomotor output cycles kaput*). Um gene-relógio é transcrito, produzindo RNAm, o qual é traduzido em proteínas. Após um tempo, as proteínas recém-sintetizadas exercem controle por retroalimentação, interagindo, de algum modo, com o mecanismo de transcrição, diminuindo a expressão gênica. Como consequência da transcrição diminuída, menos proteína é produzida, e a expressão gênica novamente pode aumentar para iniciar um novo ciclo. Todo o ciclo ocorre em aproximadamente 24 horas; assim, é um ritmo circadiano (Figura 19.27).

Se cada neurônio do NSQ é um relógio, deve haver algum mecanismo para coordenar os milhares de relógios celulares, de modo que o NSQ, como um todo, forneça uma única e clara mensagem sobre o tempo para o restante do encéfalo. A informação acerca da luz, proveniente da retina, serve para ajustar os relógios nos neurônios do NSQ a cada dia, mas esses neurônios também se comunicam diretamente uns com os outros. Surpreendentemente, a coordenação dos ritmos *entre* células do NSQ parece independente de potenciais de ação e transmissão sináptica normal, pois a TTX não a bloqueia. Além disso, o NSQ do encéfalo de ratos muito jovens também coordena perfeitamente bem os ritmos circadianos, mesmo antes de desenvolver quaisquer sinapses químicas. A natureza da comunicação neurônio a neurônio dentro do NSQ não é bem compreendida, mas ela inclui, além das sinapses químicas clássicas, outros sinais químicos, sinapses elétricas (junções comunicantes, ou junções “gap”) e a participação da glia.

As pesquisas têm mostrado que quase todas as células do corpo, incluindo as células do fígado, do rim e dos pulmões, têm um relógio circadiano. Os mesmos tipos de transcrição gênica com alças de retroalimentação que impulsionam o relógio no NSQ também controlam os relógios nesses tecidos periféricos. Quando células do fígado, do rim ou do pulmão são cultivadas isoladamente, cada uma delas mostra um ritmo circadiano próprio. No entanto, sob condições normais, em um corpo intacto, os relógios de todas as células estão sob o controle-mestre do NSQ. Como o NSQ governa os incontáveis relógios espalhados em todos os órgãos do corpo? Diversas vias de sinalização parecem



◀ FIGURA 19.28

Vias de controle do NSQ para relógios circadianos periféricos. O NSQ regula os relógios circadianos em todo o organismo (incluindo o fígado, mostrado aqui) por meio de seu controle sobre o SNV; sobre a temperatura central do organismo, sobre o cortisol e outros hormônios; e sobre a alimentação, a locomoção e o metabolismo. (Fonte: adaptada de Mohawk et al., 2012, Fig. 3.)

ser importantes. O NSQ tem uma forte influência circadiana sobre o sistema nervoso visceral, a temperatura central do corpo, os hormônios das glândulas suprarrenais, como o cortisol, e os circuitos neurais que controlam o comportamento alimentar, o movimento e o metabolismo (Figura 19.28). Cada um desses processos, por sua vez, regula muitos dos relógios circadianos no corpo. A temperatura corporal, por exemplo, tem um efeito poderoso sobre os relógios dos tecidos periféricos. Ela cai agudamente todas as noites, em cerca de 1°C, sob a influência do NSQ (ver Figura 19.22). Este pulso de “resfriamento” ajuda a assegurar que os relógios dos órgãos internos permaneçam todos ajustados aos ritmos diários do NSQ e, assim, aos ciclos de luz-escuro no ambiente. É interessante, por outro lado, que o relógio circadiano do NSQ seja muito resistente a mudanças de temperatura; isso faz sentido porque assegura que o NSQ, que controla alterações na temperatura interna, não seja desestabilizado por seus próprios sinais de controle.

Os complexos sistemas que coordenam os relógios do organismo não são perfeitos. Horários desregrados para a alimentação, doses crônicas de metanfetamina e, como mencionamos previamente, condições extremas de vida (um longo período vivendo em uma caverna) podem dessincronizar os relógios circadianos do corpo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ritmos são ubíquos no sistema nervoso central dos vertebrados. Eles também se estendem ao longo de uma ampla faixa de frequências, desde mais de 500 Hz no EEG cortical até uma vez ao ano (0,00000003 Hz) para muitos comportamentos sazonais, como o acasalamento dos cervos no outono, a hibernação dos tãrnias no inverno e o instinto que conduz o retorno das andorinhas migratórias à

missão de San Juan Capistrano, na Califórnia, a cada dia 19 de março. De acordo com lendas locais, em 200 anos esses pássaros perderam a data apenas duas vezes. Em alguns casos, esses ritmos se baseiam em mecanismos encefálicos intrínsecos; em alguns, resultam de fatores ambientais, e, em outros, como no relógio do NSQ, eles representam uma interação entre um processo neural e os zeitgebers.

Enquanto o propósito de alguns ritmos é óbvio, as funções de muitos ritmos neurais são desconhecidas. De fato, alguns ritmos podem não ter qualquer função, mas podem surgir como uma consequência secundária de interconexões neurais essenciais para outros propósitos não rítmicos.

Entre os ritmos encefálicos mais notáveis e ainda inexplicados está o sono. O sono provê um conjunto fascinante de problemas para as neurociências. Diferentemente da maioria dos estudos de canais iônicos isolados, dos neurônios isolados ou de sistemas que medeiam a percepção e o movimento, a pesquisa acerca do sono começa com uma profunda ignorância no que concerne a uma questão muito básica: por quê? Ainda não sabemos por que passamos um terço de nossas vidas dormindo, a maior parte desse tempo de modo lânguido e vegetativo e o resto dele paralisados e alucinando. O sono e os sonhos talvez não tenham uma função vital, mas, de qualquer modo, podem ser estudados e apreciados. Ignorando, entretanto, a questão funcional, não existirá uma abordagem satisfatória por muito tempo. Para a maioria dos neurocientistas, perguntar “por quê?” permanece sendo o problema mais desafiador e profundo de todos.



PALAVRAS-CHAVE

O Eletrencefalograma

eletrencefalograma (EEG) (p. 646)
magnetencefalografia (MEG) (p. 648)
crise generalizada (p. 655)
crise parcial (p. 655)
epilepsia (p. 656)

O Sono

sono de movimento rápido dos olhos
(sono REM) (p. 658)
sono não REM (p. 658)
atonia (p. 659)
ritmo ultradiano (p. 661)

Ritmos Circadianos

ritmo circadiano (p. 673)
zeitgeber (p. 675)
núcleo supraquiasmático (NSQ)
(p. 676)
gene-relógio (p. 679)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Por que os EEGs com frequências relativamente rápidas tendem a apresentar amplitudes menores do que os EEGs com frequências mais lentas?
2. O córtex cerebral humano é muito grande e deve estar intensamente dobrado para se adaptar dentro do crânio. O que os dobramentos da superfície cortical fazem aos sinais cerebrais que são registrados por um eletrodo de EEG no escalpo?
3. O sono parece ser um comportamento de todas as espécies de mamíferos, aves e répteis. Isso significa que o sono realiza uma função essencial para a vida desses vertebrados superiores? Se você não pensa assim, qual poderia ser a explicação para essa onipresença do sono?
4. Um EEG durante o sono REM é muito similar a um EEG durante a vigília. Como o encéfalo e o corpo no sono REM *diferem* do encéfalo e do corpo quando na vigília?
5. Qual é a explicação provável para a relativa insensibilidade apresentada pelo encéfalo à aferência sensorial durante o sono REM, quando comparada à vigília?
6. O NSQ recebe aferências diretas da retina através do tracto retino-hipotalâmico, e, dessa maneira, os ciclos claro-escuro podem regular os ritmos circadianos. Se os axônios retinianos fossem lesionados, qual seria o provável efeito sobre os ritmos circadianos de sono e de vigília de uma pessoa?
7. Que diferenças poderia haver nas consequências comportamentais de um relógio circadiano em livre-curso *versus* nenhum relógio?



LEITURAS ADICIONAIS

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews* 92: 1087-1187.

Buzsáki G. 2006. *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press.

Carskadon MA, ed. 1993. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming*. New York: Macmillan.

Fries P. 2009. Neuronal gamma-band synchronization as a

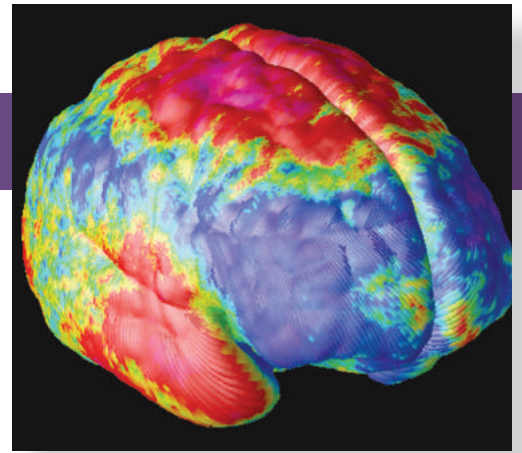
fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience* 32:209-224.

Goldberg EM, Coulter DA. 2013. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 14:337-349.

Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience* 35:445-462.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 20



Linguagem

INTRODUÇÃO

O QUE É LINGUAGEM?

Som Humano e Produção da Fala

QUADRO 20.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Pensando em Diferentes Idiomas

Linguagem em Animais

Aquisição da Linguagem

Genes Envolvidos na Linguagem

FOXP2 e Dispraxia Verbal

Fatores Genéticos em Distúrbios Específicos de Linguagem e Dislexia

A DESCOBERTA DE ÁREAS ENCEFÁLICAS ESPECIALIZADAS NA LINGUAGEM

Área de Broca e Área de Wernicke

QUADRO 20.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Verificando a Dominância Hemisférica para a Linguagem

COMPREENSÃO DA LINGUAGEM A PARTIR DE ESTUDOS DE AFASIA

QUADRO 20.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Descobrimos as Áreas Encefálicas da Linguagem, por Nina Dronkers

Afasia de Broca

Afasia de Wernicke

O Modelo de Wernicke-Geschwind para Linguagem e Afasia

Afasia de Condução

Afasia em Pessoas Bilingües e em Surdos

PROCESSAMENTO ASSIMÉTRICO DA LINGUAGEM NOS DOIS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS

O Processamento da Linguagem em Seres Humanos Comissurotomizados

A Dominância da Linguagem pelo Hemisfério Esquerdo

Funções da Linguagem no Hemisfério Direito

Assimetria Anatômica e Linguagem

ESTUDOS SOBRE A LINGUAGEM USANDO ESTIMULAÇÃO CEREBRAL E IMAGEAMENTO ENCEFÁLICO EM SERES HUMANOS

Os Efeitos da Estimulação Cerebral na Linguagem

Imageamento do Processamento da Linguagem no Encéfalo Humano

QUADRO 20.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Ouvindo Imagens e Vendo Sensações Táteis

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

A linguagem representa um sistema notável para a comunicação e obviamente possui um enorme impacto em nossas vidas. Você pode entrar em um bar e pedir um cappuccino grande com um leve toque de baunilha e estar razoavelmente certo de que não lhe servirão um caneco de lama. Você pode falar pelo telefone com alguém a milhares de quilômetros de distância e explicar tanto as complexidades da física quântica quanto o custo emocional que o curso de física está tendo na sua vida social. Há debates intermináveis sobre se os animais também têm linguagem, mas não há dúvida de que o sistema complexo e flexível de linguagem que usamos é exclusivo dos seres humanos. Sem linguagem, não teríamos a capacidade de aprender grande parte do que estudamos na escola, o que muito limitaria nossas possibilidades de realizações.

Mais do que apenas sons, a linguagem é um sistema pelo qual sons, símbolos e gestos são utilizados para a comunicação. A linguagem chega ao nosso cérebro através dos sistemas visual e auditivo, e produzimos a fala e a escrita com o nosso sistema motor. Contudo, é o processamento encefálico entre os sistemas sensoriais e motores a essência da linguagem. Uma vez que animais são de uso limitado para o estudo da linguagem humana, por muitos anos a linguagem tem sido estudada principalmente por linguistas e psicólogos, e não por neurocientistas. Muito do que sabemos acerca dos mecanismos encefálicos da linguagem tem origem em estudos de deficiências da linguagem humana resultantes de lesões encefálicas. Numerosos e variados aspectos da linguagem podem sofrer prejuízos seletivos, como a fala, a compreensão e a designação de objetos, o que sugere que a linguagem seja processada em múltiplas etapas, anatomicamente distintas. Recentemente, o imageamento da atividade encefálica humana com IRMf e TEP abriu incrivelmente as possibilidades de compreensão dos circuitos complexos subjacentes à linguagem.

A linguagem é universal nas sociedades humanas, talvez devido à organização especializada do encéfalo. Estima-se que existam mais de 5 mil línguas e dialetos no mundo, os quais diferem em muitos aspectos, como a ordem em que substantivos e verbos são dispostos. No entanto, apesar das diferenças na sintaxe, da Patagônia ao Katmandu, todas as línguas transmitem as sutilezas da experiência e da emoção humanas. Considere o fato de que nenhuma tribo muda foi jamais encontrada, mesmo no canto mais remoto do planeta. Muitos cientistas acreditam que a universalidade da linguagem seja uma consequência do fato de que o encéfalo humano tenha desenvolvido sistemas especiais para o processamento da linguagem.

O QUE É LINGUAGEM?

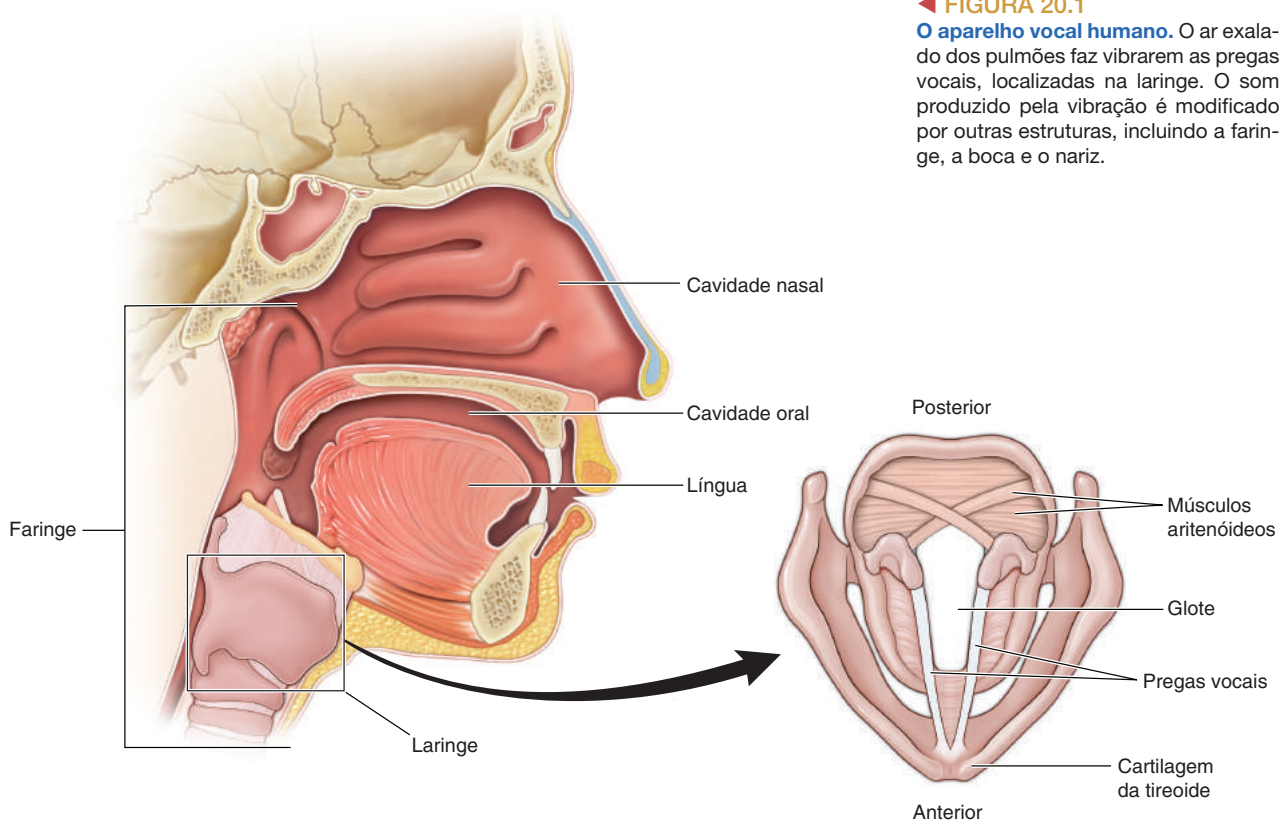
A **linguagem** é um sistema de representação e comunicação de informações que usa palavras combinadas de acordo com regras gramaticais. A linguagem pode ser expressa de diversas maneiras, incluindo gestos, escrita e fala. A **fala** é uma forma audível de comunicação criada a partir de sons que os seres humanos produzem. A fala é expressa naturalmente pelos seres humanos: mesmo sem nenhum treinamento formal, crianças que crescem em um ambiente normal de linguagem invariavelmente aprenderão a compreender a linguagem falada e a falar. Leitura e escrita, por outro lado, exigem anos de treinamento formal, e mais de 10% da população mundial é analfabeta.

Som Humano e Produção da Fala

Em todo o reino animal, uma variedade de sistemas é utilizada para produzir sons, mas nos concentraremos nos conceitos básicos de produção de som em

FIGURA 20.1

O aparelho vocal humano. O ar exalado dos pulmões faz vibrar as pregas vocais, localizadas na laringe. O som produzido pela vibração é modificado por outras estruturas, incluindo a faringe, a boca e o nariz.



seres humanos (Figura 20.1). A fala humana envolve uma notável coordenação de mais de 100 músculos que vão desde aqueles que controlam os pulmões até os da laringe e da boca. Em última análise, todos esses músculos são controlados pelo córtex motor, algo que analisaremos em mais detalhes posteriormente. O som da voz humana começa quando uma pessoa exala ar para fora dos pulmões. O ar passa através da *laringe*, também conhecida como a caixa da voz. O que chamamos de pomo de Adão no pescoço é a parede anterior de cartilagem da laringe. Dentro da laringe estão as **pregas vocais** – dois feixes de músculo, também chamados de *cordas vocais*, que formam um espaço em V. O espaço entre as pregas vocais é a *glote*. Os sons são produzidos por vibrações nas dobras tensionadas das pregas vocais, de certa forma como o assobio produzido quando você assopra em uma folha de grama tensionada. Se os músculos das pregas vocais estão relaxados, nenhum som será produzido, assim como soprar em uma folha de grama solta não produzirá qualquer som. Isso é o que acontece quando nós expiramos sem falar. O tom (altura) da voz se dá pela frequência em que as pregas vocais vibram: maior tensão nas pregas vocais produz vibrações de alta frequência que resultam em sons agudos. O som é modificado em fases subsequentes do tracto vocal, incluindo a faringe (principalmente a garganta, entre a laringe e a boca), a boca e o nariz. Finalmente, rápidas mudanças nas posições da língua, dos lábios e do palato mole modulam o som para a expressão da fala. Os sons fundamentais usados para a comunicação de qualquer língua são chamados de **fonemas**. Diferentes línguas faladas possuem diferentes fonemas, que originam as palavras únicas de um idioma. Curiosamente, pesquisas sugerem que as palavras usadas em uma língua podem ter efeitos sutis no modo de pensar das pessoas que utilizam esse idioma (Quadro 20.1).



QUADRO 20.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Pensando em Diferentes Idiomas

Existem centenas de diferentes culturas humanas ao redor do mundo, cada uma com seus próprios costumes, crenças e estilo de vida. Estamos acostumados com a ideia de que os pensamentos e atitudes das pessoas sobre o que é lindo, delicioso e apropriado variam muito de lugar para lugar. O pensamento pode ser influenciado pela cultura, mas não deveria ser influenciado pela linguagem, já que é simplesmente o modo como as pessoas se expressam, certo? É possível que a língua seja capaz de alterar a forma como a pessoa pensa? Na década de 1950, Benjamin Lee Whorf propôs que a língua utilizada pelas pessoas restringe seus pensamentos, percepções e ações, um posicionamento um tanto extremo que tem sido abandonado. No entanto, a linguagem parece, sim, causar impacto sobre o pensamento em algumas situações sutis e intrigantes. Considere o uso do gênero na linguagem. A maioria das línguas europeias, ao contrário do inglês, atribui um gênero a objetos inanimados. Falantes de inglês podem, ocasionalmente, atribuir um gênero a um objeto —“I like that car over there, she’s a beauty! (Eu gosto daquele carro ali, ela é uma beleza!)”—, mas isso é raro. Compare isso com o italiano, no qual os objetos são masculinos ou femininos: dentes, flores e mar, todos são masculinos, sabe-se lá porquê. Ou considere o francês, em que os mesmos três objetos são femininos. A mesa de jantar alemã é uma mistura engraçada com uma colher masculina, um garfo feminino e uma faca neutra. Isso é o suficiente para deixar qualquer aluno de um curso de Letras com a cabeça atordoada.

Pesquisas sugerem que as atribuições de gênero, aparentemente aleatórias, usadas em muitas línguas podem influenciar na forma como as pessoas pensam sobre os objetos. Em um estudo, franceses e espanhóis foram convidados para

ajudar a fazer um filme em que objetos inanimados ganham vida. Foram mostradas imagens de objetos e solicitado aos participantes que lhes atribuíssem uma voz masculina ou feminina. Os objetos eram uma mistura daqueles com o mesmo sexo em francês e espanhol (p. ex., “bailarina”) e outros com o sexo oposto (p. ex., “vassoura”). A ideia de usar figuras era evitar o viés ao dizer as palavras masculinas ou femininas de cada língua. Os resultados mostraram que falantes de francês e de espanhol foram significativamente mais propensos a escolher uma voz feminina quando o objeto é feminino em sua língua. Isso era verdade quando as línguas concordavam sobre sexo. Entretanto, se os idiomas designavam gêneros diferentes para o mesmo objeto, havia uma expressiva discordância entre qual gênero da voz seria adequado.

Em outro experimento, falantes de espanhol e de alemão foram instruídos a memorizar pares de objeto-nome em que cada objeto inanimado com gênero masculino ou feminino era pareado com um nome masculino ou feminino humano. Mesmo sem que lhes fossem feitas perguntas sobre as qualidades dos objetos inanimados, os falantes de ambas as línguas acharam mais difícil lembrar os pares em que o gênero do nome apresentava um conflito com o gênero do objeto em suas línguas. Os pesquisadores especularam que o sexo associado aos objetos afetou a memória dos falantes, assim como o pensamento sobre eles. A percepção de propriedades masculinas e femininas de objetos inanimados é apenas um exemplo dos efeitos sutis da linguagem. Outros efeitos podem incluir influências sobre descrições de cor, tempo e localização espacial.

Leitura Adicional

Deutscher G. 2010. *Through the Looking Glass: Why the World Looks Different in Other Languages*. New York: Picador.

Linguagem em Animais

Os animais comunicam-se uns com os outros de diversas maneiras, desde a dança de uma abelha até o canto submarino de uma baleia. Animais e seres humanos também se comunicam uns com os outros de vários modos, como o comando verbal que damos aos nossos cães, se tivermos sorte, para soltar o carteiro. Todavia, será que os animais utilizam a linguagem como nós a usamos? A linguagem humana é um *sistema* de comunicação extremamente complexo, flexível e poderoso, que envolve o uso criativo das palavras de acordo com regras de uma gramática sistemática. Outros animais possuem algo similar? Na verdade, há duas questões que queremos examinar. (1) Os animais usam naturalmente uma linguagem? (2) Os animais podem aprender a linguagem humana? Essas são perguntas difíceis de investigar, mas as respostas têm implicações importantes para a evolução da linguagem humana.

Primeiro, consideraremos o possível uso de vocalizações para a linguagem em primatas não humanos. Foi observado que os chimpanzés, em seu ambiente natural, emitem dezenas de vocalizações diferentes. Existem vocalizações de alarme que expressam medo e advertem outros chimpanzés de um predador, e guinchos que anunciam a presença de um chimpanzé e seu estado de animação.

No entanto, comparados aos seres humanos, os primatas não humanos parecem ter uma gama muito limitada de vocalizações, e há pouca evidência de serem baseadas em regras (regras fonológicas) como em seres humanos. A maioria das vocalizações dos chimpanzés podem ser respostas estereotipadas a situações comportamentais. Em contrapartida, a linguagem humana é altamente criativa; limitada apenas pelas regras gramaticais, é praticamente infinita. Novas combinações de palavras e frases são constantemente criadas com um significado claro de acordo com o significado de cada palavra somado às regras usadas para seu arranjo.

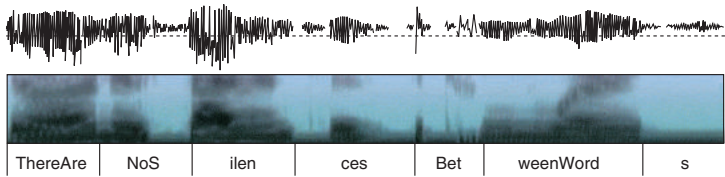
Contudo, talvez não estejamos sendo justos em nossa comparação. Talvez a fala animal exija um tutor para adquirir uma linguagem, da mesma forma que nossas crianças são expostas à linguagem. Vários animais, incluindo golfinhos nariz-de-garrafa e chimpanzés, foram submetidos a treinamentos na tentativa de fazê-los usar a linguagem humana. Uma foca, conhecida como Hoover e criada por pescadores no Maine, aprendeu a dizer frases que soavam como um homem bêbado, com sotaque da Nova Inglaterra, dizendo “Hey hey hello there” (Ei, ei, olá) ou “Get outta there” (Caia fora daqui). Nos anos 1940, vários psicólogos tentaram criar chimpanzés bebês exatamente como crianças humanas, inclusive ensinando-os a falar. Apesar de um extenso treinamento, os chimpanzés e outros animais nunca aprenderam a pronunciar nada parecido com a variedade de sons e palavras utilizadas por seres humanos. Na década de 1960, o médico e inventor John Lily, famoso posteriormente pela criação do tanque de privação sensorial e por estudos com drogas psicodélicas, alagou uma pequena casa com uma quantidade de água suficiente para que um golfinho pudesse conviver o tempo todo com seres humanos. Entre uma cama molhada e uma escrivaninha flutuante, a treinadora tentava ensinar o golfinho a falar, como contar números por exemplo. Apesar dos resultados positivos, experimentos seguintes não corroboraram esses achados.

Não é surpreendente a inexistência de uma linguagem mais rica entre chimpanzés e sua incapacidade de falar a linguagem humana, dado que os seus aparelhos vocais não são estruturados para os sons que os seres humanos são capazes de expressar. Por exemplo, nos chimpanzés e em outros primatas não humanos, a laringe é bem mais alta e mais próxima da boca, o que torna impossível emitir a ampla faixa de sons utilizada na fala humana. Uma alternativa ou complemento para a comunicação vocalizada com os chimpanzés é o uso de gestos e expressões faciais. Há evidências indicando que os chimpanzés fazem gestos com a intenção de influenciar o comportamento de outros animais. Em um estudo recente, Catherine Hobaiter e Richard Byrne, da Universidade de St. Andrews, apresentaram os resultados da análise de milhares de gestos categorizados em 66 tipos. As reações comportamentais de outros chimpanzés visualizando os gestos foram usadas para inferir o significado e o desfecho pretendido de cada gesto, como, por exemplo, “limpe-me”, “siga-me” e “pare com isso”. Alguns gestos pareciam ter uma intenção mais específica, outros eram usados de forma mais flexível. Esse é claramente um sistema de comunicação mais elaborado do que a dança de uma abelha.

Para testar e quantificar as habilidades dos animais, uma série de estudos foi feita para tentar ensiná-los a usar uma comunicação não verbal, usando palavras representadas pela American Sign Language (Linguagem Americana de Sinais), objetos de plástico com vários padrões e formas ou teclas com diferentes cores e padrões em um teclado. São exemplos bem conhecidos: o chimpanzé chamado Washoe, treinado por Allen e Beatrix Gardner; o gorila chamado Koko, treinado por Francine Patterson; e o bonobo chamado Kanzi, criado por Sue Savage-Rumbaugh. De fato, esses animais aprenderam os significados dos gestos e símbolos. Eles mostraram uma capacidade de compreender o significado de frases na linguagem humana e de utilizar os sistemas de comunicação improvisada para requisitar dos cientistas objetos e ações.

(a) Fala

"There are no silences between words"
(Não há silêncios entre palavras)

**(b) Texto impresso**

THEREDONATEAKETTLEOFTENCHIPS

THE RED ON A TEA KETTLE OFTEN CHIPS or THERE, DON ATE A KETTLE OF TEN CHIPS

("O vermelho em uma chaleira de chá frequentemente lasca" ou "Lá, Don comeu uma chaleira de dez lascas")*

FIGURA 20.3

Limites das palavras no inglês falado e escrito. (a) A análise acústica de uma frase falada demonstra que os limites das palavras não podem ser determinados simplesmente pelos sons. (b) Uma situação análoga seria ler um texto sem espaços entre as palavras. De fato, alguns padrões de combinação de letras poderiam formar mais do que uma frase. (Fonte: Kuhl, 2004.)*

*N. de T. O texto foi mantido em inglês por ser impossível de traduzir mantendo a ideia transmitida pelo autor.

os bebês começam a perder a capacidade de distinguir sons que eram capazes de diferenciar mais cedo; um exemplo é a dificuldade de uma criança japonesa em distinguir os sons "R" e "L", por não serem sons utilizados na língua japonesa. Em torno de 1 a 2 anos de idade, a fala das crianças tem os tons, o ritmo e o sotaque da língua a que estão expostas. Uma criança de 3 anos pode produzir frases completas e conhecer cerca de mil palavras. Na idade adulta, uma pessoa sabe dezenas de milhares de palavras. Por outro lado, após a puberdade, aprender uma segunda língua torna-se mais difícil. A existência de um período crítico para a aquisição da linguagem é sugerida pela dificuldade que crianças mais velhas têm de aprender uma segunda língua, e a dificuldade de adquirir uma primeira língua quando não são expostas a qualquer linguagem falada antes da puberdade.

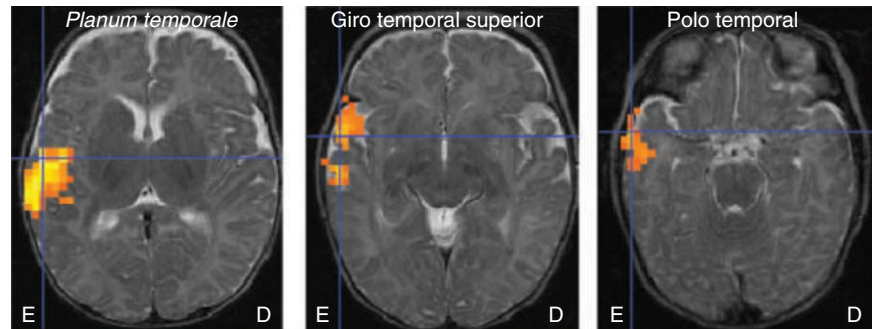
A velocidade com que os bebês aprendem a linguagem ultrapassa os desafios envolvidos nessa tarefa. Quando ouvimos pela primeira vez um idioma estrangeiro, parece ser uma fala muito rápida e é difícil determinar onde termina uma palavra e começa a seguinte. Esse é um dos problemas enfrentados pelos bebês ao aprenderem sua língua nativa. No entanto, com 1 ano de idade, as crianças já podem reconhecer os sons de sua língua nativa, e mesmo as palavras, apesar de não as entender. A linguagem falada não indica claramente as divisões entre as palavras. É algo como lermos um texto sem espaçamento entre as palavras (Figura 20.3). Ainda assim, as crianças devem aprender a compreender milhares de palavras, todas construídas a partir do mesmo pequeno conjunto de sons específicos de uma linguagem. Jenny Saffran e colaboradores, da Universidade de Wisconsin, descobriram que esse processo é efetuado na criança a partir de um aprendizado estatístico. Ou seja, as crianças aprendem que algumas combinações de sons são muito mais prováveis do que outras. Quando uma combinação de baixa probabilidade ocorre, ela sugere que ali seja possivelmente o limite da palavra. Por exemplo, na expressão "lindo bebê", a probabilidade de que o "do" venha após o "lin" em uma palavra é maior do que a probabilidade de que o "be" venha após o "do". Outra característica que os bebês aprendem a usar é a ênfase silábica mais comum na linguagem. Por exemplo, em inglês, a tônica é geralmente na primeira sílaba, e isso ajuda a determinar onde as palavras começam e terminam. Adultos de ambos os sexos, ao falarem com crianças, muitas vezes usam o "maternês", em que a fala é mais lenta e exagerada e os sons das vogais são articulados mais claramente. O maternês pode auxiliar a criança a aprender os sons da fala.

Ainda não conhecemos os mecanismos encefálicos pelos quais os bebês aprendem a distinguir e falar as palavras. No entanto, Ghislaine Dehaene-Lambertz et al., usando IRMf, descobriram que, mesmo aos 3 meses de idade, a resposta cerebral a palavras faladas é distribuída de modo semelhante à dos adultos (Figura 20.4). Ouvir a fala ativa extensas áreas do lobo temporal, com forte tendência para o hemisfério esquerdo. Esses achados não demonstram que o cérebro do bebê processa a linguagem da mesma maneira que o cérebro

► FIGURA 20.4

Atividade cerebral em uma criança de 3 meses de idade ouvindo a fala.

Seções horizontais mostram o *planum temporale*, o giro temporal superior e o polo do lobo temporal, os quais foram todos ativados significativamente quando o bebê ouvia a fala. Nas imagens obtidas por IRMf, vermelho, cor de laranja e amarelo indicam atividade cerebral crescente. (Fonte: Dehaene-Lambertz et al., 2002.)

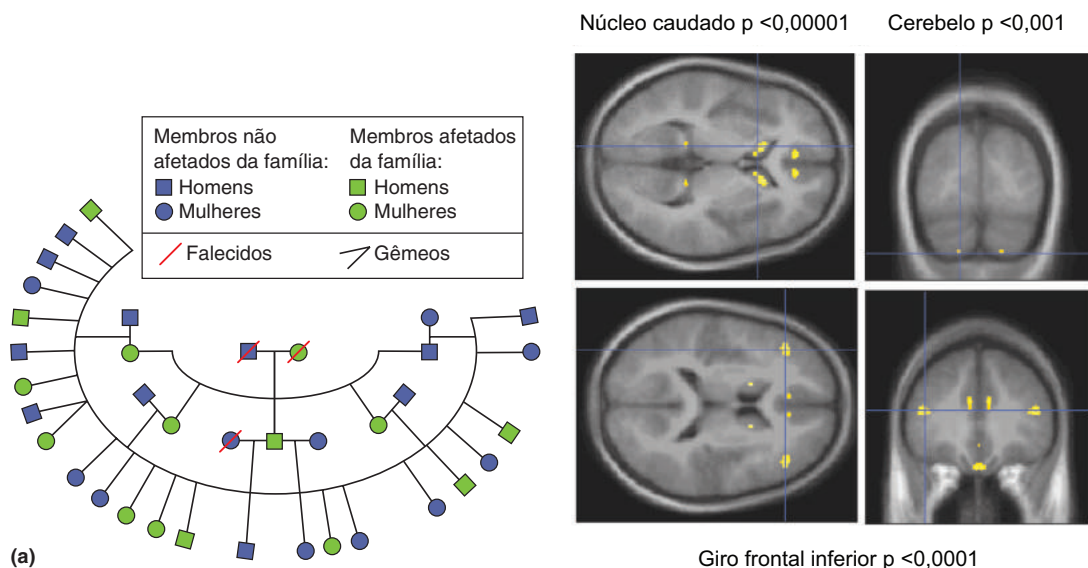


adulto, mas indicam uma organização precoce similar das áreas auditivas e da lateralização da linguagem.

Genes Envolvidos na Linguagem

Os distúrbios da fala e da linguagem são hereditários e são mais propensos a coocorrer em gêmeos idênticos do que em gêmeos fraternos. Essas observações sugerem que os fatores genéticos desempenham um importante papel na suscetibilidade a problemas de linguagem. No entanto, por muitos anos, os padrões complexos de herança dos distúrbios de linguagem dificultaram a implicação de genes específicos.

FOXP2 e Dispraxia Verbal. A visão de como a genética pode afetar a linguagem mudou radicalmente em 1990 com as primeiras publicações descrevendo uma família britânica conhecida apenas como KE. Em três gerações da família KE, cerca de metade dos indivíduos possuía **dispraxia verbal**, uma incapacidade de coordenar os movimentos musculares necessários para a fala (Figura 20.5a). A sua fala era bastante incompreensível para familiares e não familiares e, por isso, eles desenvolveram sinais de mão para complementar a



▲ FIGURA 20.5

Mutações do FOXP2 na família KE. (a) Hereditariedade dos déficits de linguagem em três gerações da família KE. (b) Em membros afetados da família KE, foi encontrada uma redução da substância cinzenta no núcleo caudado (canto superior esquerdo), no cerebelo (canto superior direito) e na área de Broca no lobo frontal (parte inferior). (Fonte: a adaptada de Watkins et al., 2002; b adaptada de Vargha-Khadem et al., 2005.)

língua falada. Além da dispraxia, os membros afetados da família KE tinham dificuldades mais amplas, envolvendo gramática e linguagem, e um QI mais baixo do que os membros não afetados. O déficit foi considerado específico da linguagem, em vez de um comprometimento cognitivo mais geral, uma vez que os problemas de linguagem foram observados mesmo naqueles com QI normal. As varreduras do encéfalo revelaram que os membros afetados da família KE tinham anormalidades estruturais em uma variedade de áreas motoras, incluindo o córtex motor, o cerebelo e o corpo estriado (caudado e putame), em comparação aos membros não afetados (Figura 20.5b).

O que se sabe sobre a genética por trás desse surpreendente distúrbio familiar de linguagem? O primeiro fato a ser notado é que, ao contrário do que antes se via em distúrbios de linguagem herdados que pareciam envolver vários genes, o padrão de herança visto na família KE foi consistente com a mutação de um único gene. Esse gene parece afetar o desenvolvimento do córtex motor, do cerebelo e do estriado, ocorrendo déficits específicos no controle muscular da parte inferior da face. A busca pelo gene culpado foi auxiliada pela descoberta de um menino de outra família, conhecido como CS, com um distúrbio de linguagem similar ao da família KE. Combinando o que se sabia sobre CS e a família KE, o gene mutado foi finalmente identificado como *FOXP2*, o qual codifica um fator de transcrição responsável por acionar ou inibir a transcrição de outros genes. Seria incorreto chamar o *FOXP2* de o gene da linguagem, mas ele parece de fato ser crítico para a linguagem. Todos nós temos duas cópias do *FOXP2* provenientes de nossos dois pais, porém uma mutação em qualquer uma dessas cópias é o suficiente para produzir déficits graves de linguagem. É surpreendente a descoberta de que uma alteração em um único gene possa afetar um comportamento complexo como a fala. Deve ser reconhecido, contudo, que por meio de sua ação como um fator de transcrição, o *FOXP2* é capaz de influenciar centenas de outros genes que podem estar envolvidos na linguagem.

Versões de *FOXP2* são encontradas em muitos animais. É interessante observar que, em aves canoras altamente vocais, o *FOXP2* é fortemente expresso em áreas do encéfalo envolvidas no aprendizado do canto. Uma questão importante é o que poderia ser especial nos seres humanos que concebivelmente determina nossas vastas capacidades linguísticas comparadas às de primatas não humanos. Apenas dois aminoácidos distinguem a forma humana da proteína *FOXP2* de chimpanzé, gorila e macaco rhesus. A trajetória evolutiva levou seres humanos e chimpanzés a divergirem há cerca de 6 milhões de anos, porém se estima que as mutações diferenciadoras dos genes *FOXP2* humanos e não humanos de primatas ocorreram há cerca de 200 mil anos. Uma empolgante especulação é que uma pequena e relativamente recente mutação no gene *FOXP2* colocou os seres humanos em uma trajetória que possibilitaria o desenvolvimento de uma linguagem essencial para funções cognitivas superiores e para o desenvolvimento da cultura humana.

Fatores Genéticos em Distúrbios Específicos de Linguagem e Dislexia. Depois que a família KE foi estudada e o gene *FOXP2* implicado em sua dispraxia verbal, outros sujeitos não relacionados à família KE foram identificados com várias mutações do *FOXP2*. Suas deficiências na fala eram consistentes com a ideia de que uma mutação apenas no gene *FOXP2* pode interromper o desenvolvimento normal da fala. Os sujeitos afetados também exibiam outros déficits gramaticais e cognitivos, mas não está claro se esses são déficits distintos ou, de alguma forma, estão relacionados à dispraxia verbal.

Induzidas pelas descobertas sobre o *FOXP2*, estudos identificaram um número crescente de genes potencialmente envolvidos nos distúrbios comuns de linguagem. Por exemplo, o **distúrbio específico de linguagem (DEL)** é encontrado em cerca de 7% de todas as crianças com 6 anos nos Estados Unidos. Essa condição consiste em um atraso no desenvolvimento do domínio da linguagem que pode persistir na idade adulta e que não está associado a problemas

auditivos ou atrasos mais gerais de desenvolvimento. Essas crianças apresentam dificuldade em aprender e usar palavras, sobretudo verbos. Pelo fato de mais de 50% das crianças com DEL terem um dos pais ou um irmão com essa condição, parece haver um forte componente genético.

Estudos genéticos de crianças com DEL têm identificado uma quantidade de genes que podem estar envolvidos. Além de *FOXP2*, os genes *CNTNAP2* e *KIAA0319* têm sido seguidamente mencionados. Mais interessante do que os longos acrônimos que denotam esses genes são suas funções. O *CNTNAP2* codifica uma proteína neurexina, proteínas da pré-sinapse que servem para manter unidos os elementos pré e pós-sinápticos. A neurexina do *CNTNAP2* desempenha um papel importante no desenvolvimento do encéfalo. Aparentemente, ela está envolvida no posicionamento adequado dos canais de potássio em neurônios em desenvolvimento. Postula-se que o *KIAA0319* seja crítico para a migração neuronal durante o desenvolvimento do neocórtex, assim como para funções normais de neurônios adultos. Ainda não chegamos ao ponto de saber as anomalias neurais específicas subjacentes ao DEL, mas os genes candidatos têm chamado a atenção para aspectos-chave da migração e desenvolvimento neuronais.

Outro distúrbio comum associado à linguagem é a **dislexia** – dificuldade em aprender a ler apesar de uma inteligência normal ou de treinamento de leitura. As estimativas são de que a dislexia ocorra em 5 a 10% das pessoas, sendo, de certa forma, mais comum em homens do que em mulheres. O distúrbio parece ter uma forte ligação genética, visto que filhos de pai ou mãe disléxicos têm cerca de 30% de chance de serem disléxicos, e 30 a 50% dos irmãos de uma pessoa disléxica também têm dislexia. Um gene frequentemente associado à dislexia é o *KIAA0319*, um dos genes supostamente envolvidos no distúrbio específico de linguagem. Curiosamente, a dislexia é, com frequência, encontrada em indivíduos com DEL. A comorbidade desses distúrbios é de cerca de 40 a 50%, sugerindo que eles tenham causas semelhantes ou sejam diferentes manifestações do mesmo déficit. Como no DEL, a dislexia parece envolver desvios do padrão normal de desenvolvimento neocortical.

A DESCOBERTA DE ÁREAS ENCEFÁLICAS ESPECIALIZADAS NA LINGUAGEM

Como em muitas outras áreas das neurociências, foi apenas no século passado que tivemos uma compreensão clara da relação entre a linguagem e o encéfalo. Muito do que sabemos sobre a importância de certas áreas encefálicas provém de estudos de afasias. **Afasia** é a perda parcial ou completa das capacidades da linguagem devido a lesões encefálicas, muitas vezes sem a perda de faculdades cognitivas ou da capacidade de mover os músculos utilizados na fala.

Na época dos impérios grego e romano, o consenso era de que a língua controlava a fala e que distúrbios da fala daí se originavam, e não do encéfalo. Se um ferimento na cabeça resultasse em uma perda da fala, o tratamento envolvia gargarejos especiais ou massagem na língua. Ao redor do século XVI, foi observado que uma pessoa poderia sofrer um prejuízo da fala sem a paralisia da língua. Apesar desse avanço, no entanto, os tratamentos ainda incluíam procedimentos como cortar a língua, retirar sangue e aplicar sanguessugas.

Por volta de 1770, Johann Gesner publicou uma teoria relativamente moderna acerca da afasia, descrevendo-a como a incapacidade de associar imagens ou ideias abstratas a seus símbolos verbais expressos. Ele atribuiu essa perda à lesão encefálica resultante de uma doença. A definição de Gesner trouxe a importante consideração de que, na afasia, a capacidade cognitiva pode se manter intacta, mas alguma função específica da expressão verbal é perdida. Apesar da associação incorreta entre formato do crânio e função encefálica,

Franz Joseph Gall e frenologistas posteriores (ver Capítulo 1) também fizeram uma observação importante acerca da afasia. Seu raciocínio era de que em casos de lesões encefálicas com perda da fala, apesar de mantidas outras faculdades mentais, haveria uma região cerebral específica empregada para a linguagem.

Em 1825, com base em muitos estudos de caso, o médico francês Jean-Baptiste Bouillaud propôs que a fala deveria ser controlada especificamente pelos lobos frontais. Contudo, foram necessárias mais quatro décadas até essa ideia ser amplamente aceita. Em 1861, Simon Alexandre Ernest Aubertin, genro de Bouillaud, descreveu o caso de um homem que tinha alvejado e destruído seu próprio osso craniano frontal em uma tentativa de suicídio. Ao tratar desse paciente, descobriu que, se uma espátula fosse pressionada contra o lobo frontal exposto enquanto o homem estava falando, a sua fala era imediatamente paralisada e não retornava até que a pressão fosse liberada. Ele inferiu que a pressão sobre o cérebro interferia na função de uma área cortical no lobo frontal.

Área de Broca e Área de Wernicke

Também em 1861, o neurologista francês Paul Broca teve um paciente que era quase totalmente incapaz de falar (o homem era chamado de Tan, porque “tan” era o único som que era capaz de produzir). O paciente morreu pouco depois de Broca o ter conhecido e, no *post-mortem*, ele encontrou uma lesão nos lobos frontais. Talvez por mudanças no ambiente científico, o caso de Broca parece ter equilibrado a opinião da comunidade científica acerca da ideia da existência de um centro da linguagem no cérebro. Em 1863, Broca publicou um artigo descrevendo oito casos nos quais a linguagem estava comprometida por lesão no lobo frontal do hemisfério esquerdo. Casos similares adicionais, juntamente a registros de que a fala não era comprometida por lesões no hemisfério direito, levaram Broca, em 1864, a propor que a expressão da linguagem é controlada apenas por um hemisfério, quase sempre o esquerdo. Essa visão é corroborada com dados a partir do **procedimento de Wada**, em que um único hemisfério cerebral é anestesiado. Na maioria dos casos, a anestesia do hemisfério esquerdo, mas não a do direito, bloqueia a fala. Na década de 1990, o imageamento encefálico funcional passou a substituir o procedimento de Wada para avaliar o hemisfério dominante para a linguagem, e os resultados são os mesmos (Quadro 20.2).

Se um hemisfério é considerado mais fortemente envolvido com uma tarefa em particular, é chamado de *dominante*. A região do lobo frontal esquerdo dominante que Broca identificou como crucial para articular a fala passou a ser chamada de **área de Broca** (Figura 20.6). O trabalho de Broca tem um significado considerável por ter sido a primeira demonstração clara de que funções cerebrais podem ser anatomicamente localizadas.

Em 1874, o neurologista alemão Karl Wernicke relatou que lesões no hemisfério esquerdo, em uma região distinta da área de Broca, também prejudicavam a fala normal. Localizada na superfície superior do lobo temporal, entre o córtex auditivo e o giro angular, essa região é atualmente chamada de **área de Wernicke** (ver Figura 20.6). A natureza da afasia que Wernicke observou é diferente daquela associada à lesão da área de Broca. Tendo sido estabelecida a existência de duas áreas para a linguagem no hemisfério esquerdo, Wernicke e outros começaram a mapear as áreas cerebrais de processamento da linguagem. Foram feitas hipóteses acerca de interconexões entre o córtex auditivo, a área de Wernicke, a área de Broca e os músculos necessários para a fala, e diferentes tipos de incapacidades relacionadas à linguagem foram atribuídos a lesões em diferentes partes desse sistema.

Apesar dos termos *área de Broca* e *área de Wernicke* ainda serem comumente utilizados, seus limites não são claramente definidos e parecem ser bastante variáveis de uma pessoa para outra. Veremos também que cada área pode



QUADRO 20.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Verificando a Dominância Hemisférica para a Linguagem

Os primeiros relatos de que um dos hemisférios cerebrais é dominante para a linguagem surgiram a partir de estudos de pacientes com lesões encefálicas. Um procedimento simples utilizado para estudar a função de um único hemisfério cerebral em pessoas sem dano cerebral é o *procedimento de Wada*, desenvolvido pelo neurologista japonês-canadense Juhn Wada. Um barbitúrico de ação rápida, como o amital sódico, é injetado na artéria carótida de um lado do pescoço (Figura A). A droga é transportada na corrente sanguínea preferencialmente até o hemisfério ipsilateral à injeção, onde atua como um anestésico durante cerca de 10 minutos. Os efeitos são repentinos e impressionantes. Em questão de segundos, os membros do lado do corpo contralateral à injeção ficam paralisados, além de mostrarem perda de sensibilidade somática.

É possível verificar a capacidade de fala do paciente solicitando que este responda a perguntas. Se o hemisfério injetado é dominante para a linguagem, o paciente torna-se completamente incapaz de falar, até que passe o efeito da anestesia. Se o hemisfério afetado não for dominante, a pessoa continuará a falar no decorrer do procedimento.

A Tabela A mostra que o hemisfério esquerdo é dominante para a fala em 96% dos destros e em 70% das pessoas canhotas. Como 90% das pessoas são destras, isso significa que o hemisfério esquerdo é dominante para a linguagem em aproximadamente 93% das pessoas. Embora um número pequeno, mas razoável, de pessoas em qualquer das preferências manuais, têm o hemisfério direito como dominante, apenas nos canhotos é observada uma representação bila-

TABELA A Controle Hemisférico da Fala em Relação à Habilidade Manual

Habilidade Manual	Número de Casos	Representação da Fala (%)		
		Esquerda	Bilateral	Direita
Destros	140	96	0	4
Canhotos	122	70	15	15

(Fonte: Rasmussen e Milner, 1977, Tabela 1.)

teral da linguagem. No procedimento de Wada, isso é verificado quando uma injeção em qualquer um dos hemisférios apresenta efeitos disruptivos sobre a fala, ainda que os déficits induzidos sejam diferentes para cada hemisfério.

Recentemente, IRMf tem sido utilizado para avaliar a dominância hemisférica para a linguagem. Por não ser invasivo e nem limitado pela curta duração do efeito anestésico do amital sódico, o uso de IRMf torna-se mais vantajoso do que o procedimento de Wada. As imagens encefálicas na Figura B foram coletadas enquanto uma pessoa via uma palavra e era solicitada a escolher um sinônimo dentre quatro opções. As varreduras do cérebro mostram que as áreas frontal, temporal e parietal são ativadas exclusivamente no hemisfério esquerdo, que, portanto, é dominante para a linguagem nesta pessoa. (Observe que, por convenção, as imagens de ressonância magnética mostram o hemisfério esquerdo no lado direito da imagem.)

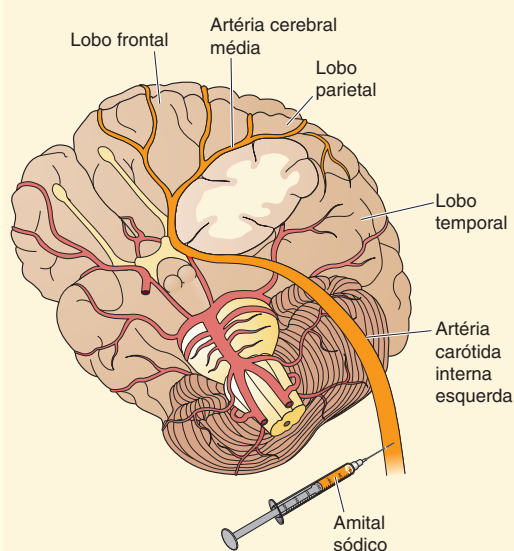


Figura A

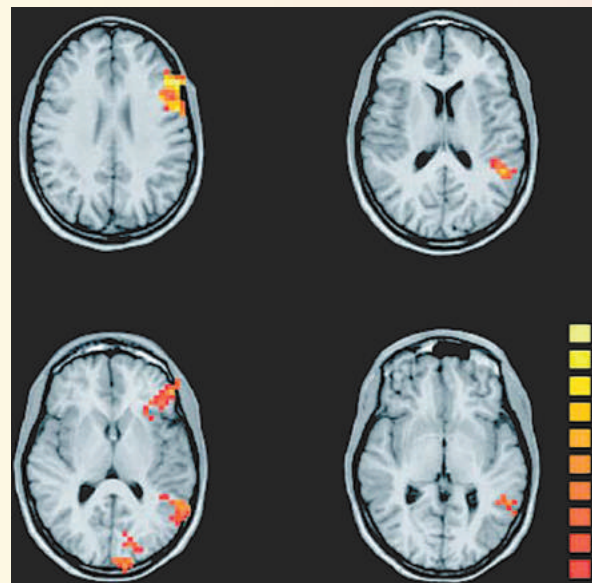
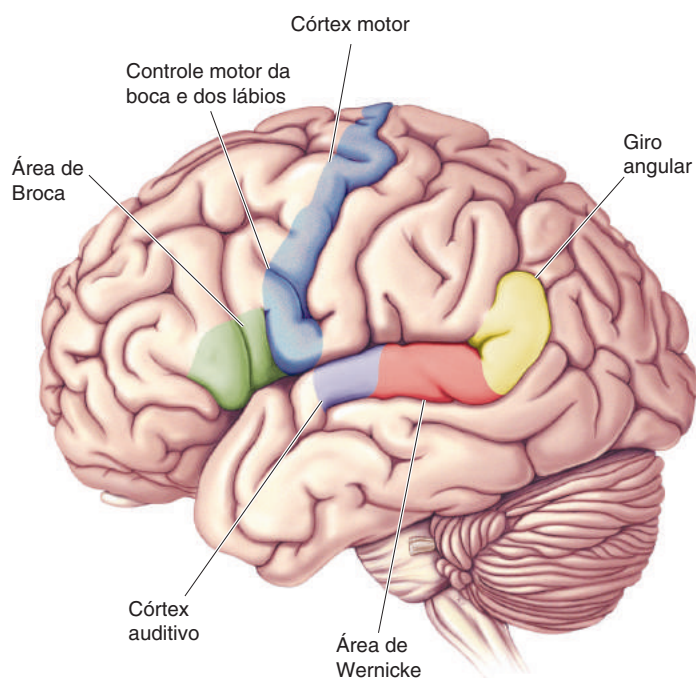


Figura B
(Fonte: Spreer et al., 2002, Fig. 4.)



◀ **FIGURA 20.6**

Componentes-chave do sistema de linguagem no hemisfério esquerdo.

No lobo frontal, a área de Broca encontra-se próxima à área que controla a boca e os lábios no córtex motor. A área de Wernicke, na superfície superior do lobo temporal, situa-se entre o córtex auditivo e o giro angular.

estar envolvida em mais de uma função da linguagem, embora esse achado mais recente faça sentido somente após analisarmos as afasias produzidas por danos nas áreas de Wernicke e de Broca.

COMPREENSÃO DA LINGUAGEM A PARTIR DE ESTUDOS DE AFASIA

Assim como nos estudos de Broca e de Wernicke, a técnica mais antiga para o estudo da relação entre a linguagem e o encéfalo envolve a correlação de deficiências funcionais com lesões em determinadas áreas encefálicas. A ocorrência de diferentes tipos de afasias, como mostrado na Tabela 20.1, sugere que a linguagem seja processada em vários estágios, em diferentes locais no cérebro. Ao examinar déficits de linguagem que resultam de danos a áreas diferentes do encéfalo, Nina Dronkers, na Universidade da Califórnia, em Davis, esclareceu grande parte da maquinaria neural da linguagem (Quadro 20.3).

TABELA 20.1 Características de Diferentes Tipos de Afasia

Tipos de Afasia	Local da Lesão Cerebral	Compreensão	Fala	Repetição Prejudicada	Erros Parafásicos
De Broca	Córtex motor associativo do lobo frontal	Boa	Não fluente, prejuízos na gramática	Sim	Sim
De Wernicke	Lobo temporal posterior	Prejudicada	Fluente, gramatical, sem sentido	Sim	Sim
De condução Global	Fascículo arqueado Porções dos lobos temporal e frontal	Boa Prejudicada	Fluente, gramatical Muito pouco	Sim Sim	Sim —
Transcortical motora	Lobo frontal anterior à área de Broca	Boa	Não fluente, prejuízos na gramática	Não	Sim
Transcortical sensorial	Córtex próximo à junção dos lobos temporal, parietal e occipital	Prejudicada	Fluente, gramatical, sem sentido	Não	Sim
Anômica	Lobo temporal inferior	Boa	Fluente, gramatical	Não	



QUADRO 20.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Descobrimo as Áreas Encefálicas da Linguagem

por Nina Dronkers



Minha paixão pela neurociência clínica começou um dia em uma aula na Universidade da Califórnia, em Berkeley, quando eu estava curtindo minha “neura de fim de curso” e pensando no que fazer com a minha vida depois da faculdade. Meu professor mostrou um vídeo de um homem que não sabia ler uma mensagem escrita à mão. Paradoxalmente, o homem tinha acabado, ele próprio, de escrever a mensagem! Esses casos de distúrbios de linguagem após lesões encefálicas foram o que despertou meu interesse em como o encéfalo processa a linguagem, e continuaram a me fascinar pelos 30 anos seguintes.

Ao trabalhar com sujeitos que sofreram lesões encefálicas, tive a oportunidade única de avaliar as relações entre as áreas afetadas (como vistas em imagens por varredura encefálica) e déficits da fala e de linguagem (afasia) que resultam das lesões. O primeiro fato que me surpreendeu ao trabalhar com indivíduos que apresentavam afasia foi que a relação clássica entre síndromes afásicas e lesões em determinadas áreas de linguagem nem sempre era como eu tinha aprendido. Eu vi pacientes com afasia de Broca, que não necessariamente tinham lesões na área de Broca, e pacientes com lesões na área de Broca que nem sempre tinham afasia de Broca. A mesma discrepância se aplicava também a outras síndromes de afasia. Logo, eu e colaboradores percebemos que alguns déficits ainda poderiam ser “localizados”, mas precisavam ser reduzidos em componentes menores do sistema de fala e linguagem, em vez de em síndromes completas. Déficits na coordenação dos movimentos articulatorios complexos poderiam estar relacionados a lesões em uma pequena parte da ínsula, problemas com a repetição literal de frases pouco utilizadas foram vistos após a lesão no giro temporal superior posterior e a dificuldade em reconhecer a estrutura sintática de uma frase poderia estar relacionada a lesões no giro temporal superior anterior. Descobrimos que os tractos cerebrais também desempenham um papel importante na produção e compreensão da linguagem. A destruição do fascículo arqueado, por exemplo, pode levar a um distúrbio grave de produção de fala. Tornou-se claro que, apesar de certas estruturas encefálicas em particular terem um papel específico nas funções de fala ou linguagem, as síndromes de afasia são causadas por danos a grandes áreas de tecido encefálico, assim como nas vias de fibras que as conectam. No encéfalo saudável, todas essas estruturas trabalham juntas em uma complexa rede que dá suporte e nos garante as extraordinárias funções da linguagem.

Um momento particularmente emocionante da minha vida ocorreu em Paris, na França, onde tive a oportunidade extraordinária de estudar os encéfalos dos dois primeiros pacientes de Paul Broca. Esses foram os casos de afasia que

ele havia examinado como cirurgião em 1861 e cujos déficits levaram Broca a acreditar que a parte inferior do lobo frontal era importante para a linguagem falada. Visto que muito já foi escrito sobre a área de Broca, particularmente com a evolução da neuroimagem funcional com TEP e IRMf na neurociência cognitiva, com certeza era necessário rever esses casos e verificar quais áreas anatômicas foram realmente afetadas nesses encéfalos históricos. Felizmente, os encéfalos nunca haviam sido dissecados ou descartados, e minha colega, Odile Plaisant, e eu tivemos uma tremenda sorte de poder examinar esses encéfalos mais de perto. Vimos, de imediato, que a área que consideramos atualmente como a área de Broca foi apenas parcialmente afetada nesses dois casos. Estávamos curiosas para saber o quão profundamente as lesões haviam se estendido, e com a perícia de Marie-Thérèse Iba-Zizen e Emanuel Cabanis, ambos neurorradiologistas, fomos capazes de escanear esses dois encéfalos famosos com ressonância magnética e obter imagens de alta resolução com requintados detalhes.

O que nos surpreendeu foi o grau de envolvimento de outras regiões cerebrais, particularmente na ínsula e nos feixes de fibras que se distribuem por todo o encéfalo. No caso do Sr. Leborgne, ou “Tan”, o primeiro e mais famoso caso de Broca, havia um amplo envolvimento da ínsula, mas apenas uma parte do que hoje chamamos de área de Broca. Além disso, os grandes feixes de fibras, incluindo o arqueado e os fascículos longitudinais superiores que seguem entre as regiões anterior e posterior do encéfalo, estavam completamente destruídos. O segundo caso de Broca, o Sr. Lelong, tinha atrofia na ínsula e, quando o *scanner* avançou para as partes mais profundas do encéfalo, observamos várias pequenas lesões, também nesse caso no arqueado e nos fascículos longitudinais superiores – algo nunca visto antes. Estávamos muito impressionados vendo aquelas imagens à medida que iam se revelando. Assim, nos demos conta de que as lesões responsáveis pela afasia nesses dois casos foram mais extensas do que se pensava, mas, de fato, consistentes com o que observamos atualmente nos casos graves de afasias de Broca.

Como neurocientista, sinto-me com uma sorte extraordinária de poder trabalhar com sujeitos portadores de afasias, que nos ensinaram tanto sobre esta parte notável do corpo. O encéfalo é, em muitos aspectos, ainda uma fronteira aberta, com muito a ser aprendido sobre suas funções, seus mecanismos e seu potencial de recuperação. As próximas gerações de neurocientistas terão muito a contribuir para o nosso conhecimento sobre o encéfalo e certamente experimentarão a mesma emoção de descoberta como aqueles que os precederam.

Afasia de Broca

A síndrome chamada de **afasia de Broca** é também conhecida como afasia motora ou não fluente, uma vez que o sujeito apresenta dificuldade em falar, embora possa entender a linguagem ouvida ou lida. O caso de David Ford é típico. Ford era um operador de rádio da Guarda Costeira, de 39 anos, quando sofreu um acidente vascular encefálico (AVE). Ele continuou sendo um homem inteligente, mas apresentava pouco controle sobre seu braço e perna direitos (mostrando que sua lesão era no hemisfério esquerdo). A sua fala também era anormal, como ilustrado na conversa abaixo com o psicólogo Howard Gardner:

“Perguntei ao Sr. Ford sobre o seu trabalho antes de ele vir para o hospital. Sou um sin...não... homem... uh, bem,... de novo.” Essas palavras eram emitidas vagarosamente e com grande esforço. Os sons não eram articulados com clareza. Cada sílaba era emitida de forma grosseira, explosiva, com uma voz gutural. Com a prática era possível entendê-lo, mas no início encontrei uma dificuldade considerável.

“Deixe-me ajudá-lo”, eu disse. “Você era um sinalizador...”

“Um sinalizador... certo”, Ford completou a minha frase triunfantemente.

“Você era da Guarda Costeira?”

“Não, er, sim, sim... navio... Massachu... chusetts... Guarda Costeira... anos.” Ele ergueu suas mãos duas vezes, indicando o número “dezenove”.

“Poderia me dizer, Sr. Ford, o que o senhor tem feito no hospital?”

“Sim, claro. Eu vou, er, uh, P.T. nove horat, fala...duas vezes...ler... escr... ver, er, rer, er, escrever... praticar... me-lhorando.”

“E o senhor tem ido para casa nos fins de semana?”

“Por, sim... Quinta, er, er, er, não, er, sexta... Bar-ba-ra... esposa... e, oh, carro... dirige... estrapa... sabe... descanso... te-ve.”

“Você é capaz de entender tudo na televisão?”

“Ah, sim, sim... bem ...quase.” Ford sorriu um pouco.” (Gardner, 1974, pp. 60-61.)

Pessoas com afasia de Broca apresentam dificuldade em falar qualquer coisa, fazendo seguidas pausas para procurar a palavra certa. A incapacidade em encontrar palavras é chamada de **anomia** (i.e., literalmente “sem nome”). É interessante que existem termos super-aprendidos que afásicos de Broca conseguem dizer sem muita hesitação, como os dias da semana ou o Juramento à Bandeira. A marca da afasia de Broca é um estilo telegráfico de fala, em que principalmente *palavras de conteúdo* (substantivos, verbos e adjetivos que trazem conteúdos específicos para a frase) são utilizadas. Por exemplo, quando o Sr. Ford foi questionado sobre ser da Guarda Costeira, a sua resposta continha as palavras “navio”, “Massachusetts”, “Guarda Costeira” e “anos”, mas não muito mais do que isso. Muitas *palavras de função* (artigos, pronomes e conjunções que conectam gramaticalmente as partes da sentença) são deixadas de fora (não há “se”, “e” ou “mas”). Além disso, os verbos frequentemente não são conjugados. No jargão dos déficits de afasia, a incapacidade de construir sentenças gramaticalmente corretas é chamada de *agramatismo*. Existem algumas nuances peculiares nas tendências agramaticais na afasia de Broca. Ford, por exemplo, poderia ler e utilizar as palavras “bee” [bi] (abelha, em inglês) e “oar” [or] (remo, em inglês), mas tinha dificuldade com palavras mais comuns, como “be” [bi] (ser, em inglês) e “or” (ou, em inglês). Esse problema não está relacionado ao som da palavra, mas ao fato de ser um substantivo ou não. Da mesma forma, afásicos de Broca têm dificuldade em repetir o que lhes é falado, embora tendam a ser melhores com substantivos familiares, como “livro” e “nariz”. Às vezes, eles fazem trocas incorretas de sons ou palavras (Ford falou “estrapa”, em vez de “estrada”), chamadas de *erros parafásicos*.

Contrastando com as dificuldades da fala na afasia de Broca, a compreensão é geralmente bastante satisfatória. No diálogo acima, Ford parecia compreender as perguntas que lhe eram feitas e disse que entendia, em grande parte, o que via na televisão. No estudo de Gardner, Ford era capaz de responder a questões simples, como “Uma pedra flutua na água?”. Questões mais difíceis demonstravam, contudo, que ele não possuía uma completa capacidade de compreensão. Se lhe era dito “O leão foi morto pelo tigre. Qual animal está morto?” ou “Ponha a xícara em cima do garfo e coloque a faca dentro da xícara”, ele mostrava dificuldade para entender, provavelmente pelo fato de ter problemas com palavras de função: “pelo”, no primeiro exemplo, e “em cima do”, no segundo exemplo.

Devido à dificuldade mais óbvia ser na produção da fala, a afasia de Broca é considerada um distúrbio de linguagem relativo ao componente motor do sistema de linguagem. A linguagem é compreendida, mas não é produzida facilmente. Ainda que seja verdade que afásicos de Broca têm mais dificuldade na fala do que outros tipos de afásicos, muitos fatos sugerem que há algo mais nessa síndrome. Como salientado antes, a compreensão é geralmente satisfatória, mas deficiências de compreensão podem ser demonstradas com questões que contenham “armadilhas”. Além disso, um simples déficit motor não explicaria a capacidade de dizer “bee” [bi] (abelha, em inglês), mas não “be” [bi] (ser, em inglês), apesar da mesma pronúncia. Por fim, algumas vezes, os pacientes também apresentam uma anomia considerável, sugerindo que têm problemas para “achar” palavras, assim como para produzir o som apropriado.

Wernicke sugeriu que a área lesada na afasia de Broca contém memórias para a delicada série de comandos motores necessários à articulação dos sons das palavras. Como a área de Broca é próxima à parte do córtex motor que controla a boca e os lábios, há uma lógica atraente nessa ideia. A teoria de Wernicke ainda é mantida por alguns, mas existem outras maneiras de se ver o problema. Por exemplo, a discrepância na capacidade de afásicos em usar palavras de conteúdo e de função sugere que a área de Broca e os córtices vizinhos podem estar especificamente envolvidos em montar sentenças gramaticais a partir de palavras. Isso poderia explicar por que o Sr. Ford (paciente de Gardner) conseguia produzir sons como “bee” [bi] (abelha) e “oar” [or] (remo), quando representavam palavras de conteúdo, mas não quando os mesmos sons representavam palavras de função, be (ser) ou “or” (ou).

Afasia de Wernicke

Quando Wernicke observou que lesões temporais superiores poderiam levar à afasia, a síndrome estudada era bem diferente da afasia de Broca. De fato, Wernicke sugeriu que havia dois tipos gerais de afasia. Na afasia de Broca, a fala é perturbada, mas a compreensão se encontra relativamente intacta. Na **afasia de Wernicke**, o discurso é fluente, mas a compreensão é pobre. (Embora essas descrições sejam simplificadas, elas são úteis para lembrar essas síndromes.)

Consideraremos o caso de Philip Gorgan, outro paciente estudado por Gardner:

“O que o trouxe para o hospital?” Perguntei ao açougueiro aposentado de 72 anos de idade, quatro semanas após a sua admissão no hospital.

“Menino, estou suando, estou terrivelmente nervoso, você sabe, de vez em quando eu sou pego, não posso mencionar o tarripoi... há um mês, bem pouco, me dei bem, eu me impus bem, enquanto, por outro lado, você sabe o que eu quero dizer, tenho que correr por aí, dar uma olhada, explorando e todo esse tipo de coisa.”

Tentei várias vezes interrompê-lo, mas fui incapaz de ir contra essa torrente implacável, permanente e rápida. Finalmente, coloquei minha mão no ombro de Gorgan e fui capaz de ganhar um momento de alívio.

“Obrigado, Sr. Gorgan. Quero lhe perguntar algumas poucas...”

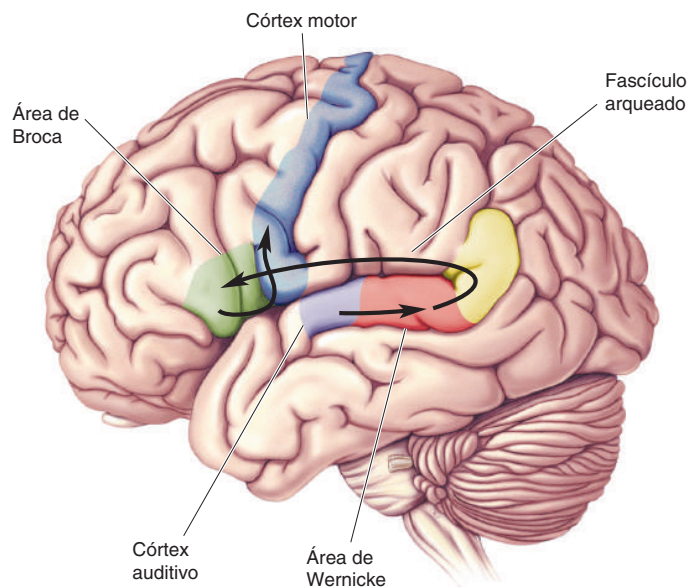
“Ah, claro, vá em frente, qualquer coisa velha que você queira. Se eu pudesse eu faria. Ah, estou usando a palavra de um jeito errado de falar, todos os barbeiros aqui toda vez que eles param você fica arrodando, arrodando, se você entende o que eu quero dizer, atando e atando para repuce, repuceração, bem, estávamos tentando o melhor que podíamos, enquanto uma outra vez era com as camas lá a mesma coisa...” (Gardner, 1974, pp. 67-68.)

Obviamente, o discurso do Sr. Gorgan é completamente diferente daquele do Sr. Ford. A fala do Sr. Gorgan é fluente e ele não tem dificuldade em usar palavras de função nem de conteúdo. Se você não entendesse essa língua, o discurso provavelmente soaria normal por sua fluência. Entretanto, o conteúdo não fazia muito sentido. Era uma estranha mistura de clareza com uma linguagem sem nexos. Comparados aos afásicos de Broca, além da verborragia bem mais intensa, os afásicos de Wernicke também cometem muito mais erros parafásicos. Gorgan algumas vezes usava os sons corretos, mas na sequência incorreta, como “plique”, em vez de “clipe”. Ocasionalmente, ele tinha lapsos e debatia-se em busca do som ou da palavra certa, como, em outra conversa, chamou um pedaço de papel de “pedaço de lenço, poupel, pastel de mão, pedaço de papel de mão”. Curiosamente, às vezes ele usava uma palavra incorreta, mas de categoria similar à palavra correta, como “joelho”, em vez de “cotovelo”.

Devido ao fluxo de fala ininteligível, é difícil avaliar apenas pela fala se afásicos de Wernicke compreendem o que ouvem ou leem. De fato, uma das questões intrigantes a respeito dos afásicos de Wernicke é que eles frequentemente não parecem perturbados com o som de seu próprio discurso ou com o discurso dos outros, apesar de que provavelmente também não entendam qualquer um deles. A compreensão é normalmente avaliada solicitando-se ao paciente que responda de uma maneira não verbal. Por exemplo, pode-se pedir ao paciente que coloque um objeto A em cima de um objeto B. Questões e comandos dessa natureza levam rapidamente à conclusão de que os afásicos de Wernicke não entendem a maioria das instruções. Eles são completamente incapazes de compreender questões que os afásicos de Broca compreendem. Quando mostravam a Gorgan comandos escritos em cartões (“Dê tchau acenando com a mão”, “Finja que está escovando os dentes”), ele, quase sempre, era capaz de ler as palavras, mas nunca agia como se entendesse o significado delas.

O estranho discurso de Gorgan também se refletia na sua escrita e na sua capacidade de tocar música. Quando Gardner lhe deu um lápis, ele espontaneamente o pegou e escreveu “Philip Gorgan. Este é um dia muito bom bonito é um bom dia, quando o clima tem sido por um longo tempo nessa parte da campanha. Então nós queremos dar uma volta e de novo e podia ser primeira vez...” (p. 71). Da mesma forma, quando cantava ou tocava piano, partes corretas da canção misturavam-se com uma música sem nexos, além de ele apresentar dificuldade de finalizar, exatamente como na sua fala.

Podemos tentar vislumbrar a possível função da área de Wernicke, considerando sua localização no giro temporal superior, próxima ao córtex auditivo primário. A área de Wernicke pode ter um papel fundamental relacionando os sons que escutamos (os sinais de entrada) com seus significados. Em outras palavras, seria uma área especializada para o armazenamento das memórias dos sons que formam as palavras. Alguns têm sugerido que a área de Wernicke é uma área de ordem superior para o reconhecimento de sons, da mesma forma



► FIGURA 20.7

Via envolvida na repetição de uma palavra falada, de acordo com o modelo de Wernicke-Geschwind.

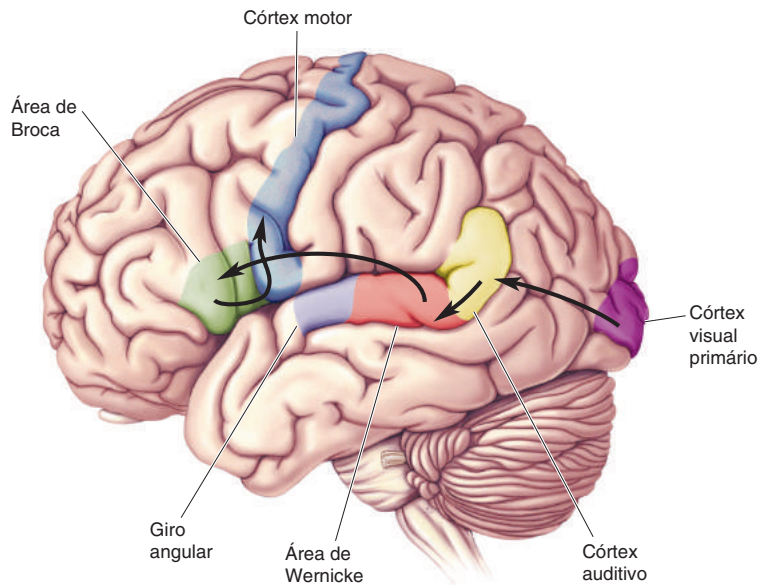
que o córtex temporal inferior é considerado uma área de ordem superior para o reconhecimento visual. Um déficit no reconhecimento do som explicaria por que os afásicos de Wernicke não compreendem bem a fala. No entanto, deve haver mais sobre a área de Wernicke que explique os padrões estranhos da fala e os déficits de compreensão. O discurso na afasia de Wernicke sugere que a área de Broca e o sistema responsável pela produção da fala estejam em livre curso, sem controle sobre o conteúdo. É uma conversa que vai de um lado para outro, em todas as direções, como um carro dirigido por um motorista sonolento.

O Modelo de Wernicke-Geschwind para Linguagem e Afasia

Logo após fazer suas observações sobre o que veio a ser chamado de afasia de Wernicke, Wernicke propôs um modelo para o processamento cerebral da linguagem. Posteriormente, esse modelo foi expandido por Norman Geschwind, da Universidade de Boston, e ficou conhecido como **modelo de Wernicke-Geschwind**. Os elementos anatômicos fundamentais do sistema são a área de Broca, a área de Wernicke, o *fascículo arqueado* (um feixe de axônios que liga as duas áreas corticais) e o *giro angular*. O modelo também inclui áreas sensoriais e motoras envolvidas na recepção e na produção da linguagem. Para entender as implicações desse modelo, consideraremos o desempenho em duas tarefas.

A primeira tarefa é a repetição de palavras faladas (Figura 20.7). Quando os sons da fala chegam ao ouvido, o sistema auditivo processa esses sons e, com isso, sinais neurais chegam ao córtex auditivo. De acordo com o modelo, os sons não são compreendidos como palavras com significado até serem processados na área de Wernicke. Para a pessoa ser capaz de repetir as palavras, sinais baseados nelas são passados da área de Wernicke para a área de Broca através do fascículo arqueado. Na área de Broca, as palavras são convertidas em um código para os movimentos musculares necessários à fala. Sinais de saída da área de Broca são enviados às áreas corticais motoras nas proximidades, responsáveis por mover os lábios, a língua, a laringe, entre outros.

A segunda tarefa a se considerar é a leitura em voz alta de um texto escrito (Figura 20.8). Nesse caso, a informação que entra é processada pelo sistema visual, por meio do córtex estriado e das áreas corticais visuais de ordem

**FIGURA 20.8**

Via envolvida na repetição em voz alta de uma palavra escrita de acordo com o modelo de Wernicke-Geschwind.

superior. Os sinais visuais são, então, retransmitidos ao giro angular, na junção dos lobos occipital, parietal e temporal. Supõe-se que uma transformação ocorra no córtex do giro angular, de modo que os sinais de saída evoquem o mesmo padrão de atividade na área de Wernicke, como se as palavras fossem faladas, e não escritas. A partir deste ponto, o processamento segue a mesma progressão como no primeiro exemplo: da área de Wernicke à área de Broca e daí para o córtex motor.

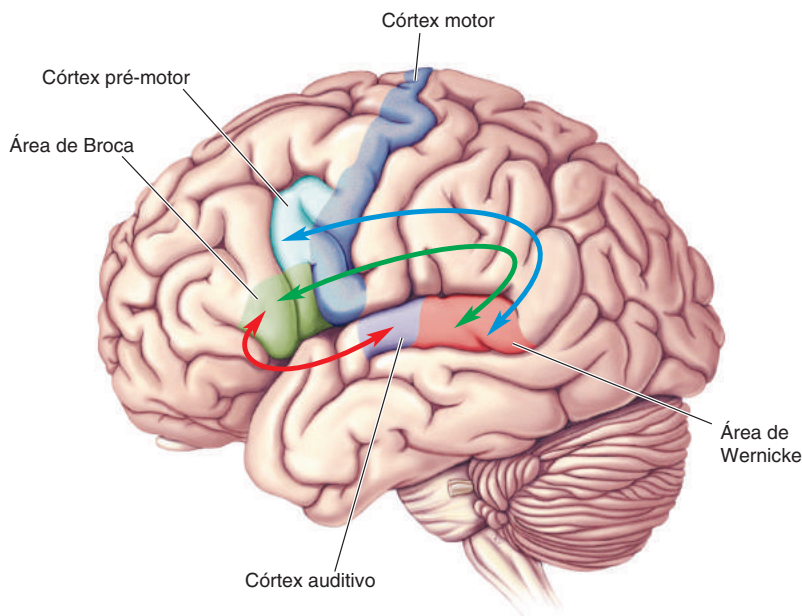
Esse modelo oferece explicações simples para elementos-chave das afasias de Broca e de Wernicke. Uma lesão na área de Broca interfere gravemente na produção da fala, pois os sinais apropriados não mais podem ser enviados ao córtex motor. Por outro lado, a compreensão está relativamente intacta, pois a área de Wernicke não está prejudicada. Uma lesão na área de Wernicke produz significativos problemas na capacidade de compreensão, uma vez que esse é o local da transformação dos sons em palavras. A capacidade de falar não é afetada, visto que a área de Broca ainda é capaz de controlar a musculatura necessária para a fala.

O modelo de Wernicke-Geschwind, no entanto, tem vários erros e simplificações. Por exemplo, palavras lidas não precisam ser transformadas em uma resposta pseudoauditiva, como sugerido na tarefa de leitura descrita anteriormente. Na verdade, a informação visual pode chegar à área de Broca diretamente do córtex visual, sem fazer uma parada no giro angular. Um dos perigos inerentes a qualquer modelo é exagerar no significado de uma área cortical específica no que tange a uma dada função. Verificou-se que a gravidade das afasias de Wernicke e de Broca depende da quantidade de córtex danificado para além dos limites das áreas de Broca e de Wernicke. Além disso, a afasia é influenciada por danos em estruturas subcorticais, como o tálamo e o núcleo caudado, os quais não estão incluídos no modelo. Se partes do córtex são removidas cirurgicamente, as deficiências de linguagem resultantes são normalmente mais leves do que as deficiências decorrentes de acidentes vasculares encefálicos, que afetam tanto estruturas corticais quanto subcorticais.

Outro fator importante é que frequentemente ocorre uma recuperação significativa da função da linguagem após um acidente vascular, e parece que outras áreas corticais podem, por vezes, compensar o que foi perdido. Tal como ocorre com muitas síndromes neurológicas, as crianças geralmente se

► FIGURA 20.9

Vias paralelas da linguagem. Os modelos atuais de processamento da linguagem enfatizam múltiplos fluxos de processamento, assim como os fluxos dorsais e ventrais descritos para a visão. O modelo aqui mostrado inclui duas vias dorsais e uma via ventral. Observe que, ao contrário do modelo de Wernicke-Geschwind, a linguagem aqui não se baseia em um único fluxo, conectando, através do fascículo arqueado, a área de Wernicke à área de Broca. Uma via dorsal (em azul) conecta o giro temporal superior (áreas de Wernicke e auditiva) ao córtex pré-motor e está envolvida na produção da fala e na repetição de palavras. A outra via dorsal (em verde) conecta o giro temporal superior à área de Broca e, supostamente, está envolvida no processamento de estruturas sintáticas complexas (i.e., na análise de palavras organizadas de acordo com um sistema gramatical). O fluxo ventral (em vermelho) processa os sons da fala e extrai seu significado. (Adaptada de Berwick et al., 2013, Fig. 2.)



recuperam muito bem, mas até os adultos, sobretudo os canhotos, podem mostrar boa recuperação da função.

Um último problema com o modelo de Wernicke-Geschwind é que a maioria das afasias envolve tanto a deficiência de compreensão quanto a de expressão. O Sr. Ford, com afasia de Broca, apresentava uma boa compreensão, mas ficava confuso com questões mais complexas. Por outro lado, o Sr. Gorgan, com afasia de Wernicke, apresentava muitas anormalidades na fala, além da grave falta de compreensão. Portanto, no processamento cortical, não existem diferenças funcionais tão rígidas entre as regiões como foram propostas pelo modelo. Apesar de seus problemas, o modelo de Wernicke-Geschwind continua a ter utilidade clínica devido à sua simplicidade e validade aproximada. Na segunda metade do século XX, vários modelos de linguagem mais elaborados foram desenvolvidos para explicar as complexidades da linguagem e do processamento cerebral, bem como as deficiências do modelo de Wernicke-Geschwind. Similares às vias paralelas descritas para o sistema visual, esses modelos envolvem um número variável de vias paralelas com funções distintas, mas que interagem entre si (Figura 20.9).

Afasia de Condução

O valor de qualquer modelo envolve não apenas a sua capacidade em considerar observações anteriores, mas também a capacidade de predição. Com base na observação de que as distintas formas de afasia resultam de lesões em áreas dos córtices frontal e temporal superior, Wernicke previu que uma forma específica de afasia deveria resultar de uma lesão que desconectasse essas duas áreas do cérebro, embora deixando-as intactas. No modelo de Wernicke-Geschwind, uma lesão nas fibras que compõem o fascículo arqueado comporia um caso desses. Na verdade, essas lesões de desconexão normalmente envolvem dano no córtex parietal, além de lesão no próprio fascículo arqueado, mas as áreas de Wernicke e de Broca são poupadas.

A predição de Wernicke acabou se confirmando. A afasia resultante de uma lesão de desconexão foi demonstrada e agora é conhecida como **afasia de condução**. Como prediz o modelo, com base na preservação das áreas de Broca e de Wernicke, a compreensão é boa, e a fala é fluente. Os pacientes são normalmente aptos a se expressarem por meio da fala sem dificuldades. A principal deficiência

que caracteriza a afasia de condução é a dificuldade em repetir palavras. Em resposta a algumas palavras ouvidas, o paciente pode tentar repetir o que foi dito, mas irá trocar ou omitir palavras, além de incorrer em erros parafásicos. A repetição será melhor com substantivos e expressões curtas e comuns, mas poderá falhar completamente se as palavras faladas forem de função, polissilábicas ou sons sem sentido. Curiosamente, uma pessoa com afasia de condução compreende frases que lê em voz alta, apesar daquilo que é dito em voz alta conter muitos erros parafásicos. Isso é consistente com a ideia de que a compreensão é boa e o déficit ocorre na comunicação entre regiões envolvidas na compreensão e na fala.

Um dos fatos tristes, porém fascinantes, acerca da afasia é a diversidade das síndromes que ocorrem após acidentes vasculares encefálicos. Embora essas síndromes desafiem os modelos de linguagem, cada uma oferece uma pista para a nossa compreensão do processamento da linguagem. Características de algumas outras afasias estão listadas na Tabela 20.1.

Afasia em Pessoas Bilíngues e em Surdos

Casos de afasia em pessoas bilíngues e em surdos fornecem fascinantes vislumbres acerca do processamento da linguagem no encéfalo. Supondo que uma pessoa saiba falar duas línguas antes de ter um acidente vascular encefálico: será que esse acidente vascular produz afasia em um idioma, mas não em outro, ou será que ambos os idiomas são igualmente prejudicados? A resposta depende de muitos fatores, incluindo a ordem na qual os idiomas foram aprendidos, a fluência em cada idioma e quão recente o idioma foi utilizado. As consequências de um acidente vascular encefálico nem sempre são previsíveis, porém a língua mais fluente e aprendida mais cedo na vida tende a ser relativamente mais preservada. Se a pessoa aprendeu dois idiomas ao mesmo tempo e em níveis equivalentes de fluência, uma lesão provavelmente produzirá deficiências similares em ambos. Se os idiomas foram aprendidos em tempos diferentes da vida, é provável que um seja mais afetado do que o outro. Postula-se que a segunda língua utiliza populações de neurônios diferentes daquelas utilizadas pela primeira, embora sobrepostas.

O estudo dos déficits de linguagem em surdos e/ou naqueles que conhecem a linguagem de sinais sugere que exista alguma universalidade no processamento encefálico da linguagem. A Linguagem Americana de Sinais utiliza gestos manuais para expressar as ideias e emoções que a maioria de nós transmite por meio da linguagem falada (Figura 20.10). Lesões no hemisfério esquerdo em pessoas que usam a linguagem de sinais parecem causar deficiências similares às aquelas observadas em afásicos verbais. Há casos análogos à afasia de Broca em que a compreensão é boa, mas a capacidade de “falar” por meio da linguagem de sinais é gravemente prejudicada. É importante considerar que a capacidade de mover as mãos não é prejudicada (i.e., o problema não é com o controle motor). No entanto, o déficit é específico para o uso de movimentos das mãos para a expressão da linguagem.

Existem também versões da afasia de Wernicke para a linguagem de sinais, em que o paciente sinaliza fluentemente, mas com muitos erros, além de ter dificuldades em compreender os sinais dos outros. Em um caso pouco comum, um homem não surdo, mas filho de pais surdos, aprendeu ambas as linguagens, verbal e de sinais. Um acidente vascular encefálico no hemisfério esquerdo causou-lhe, inicialmente, uma afasia global, mas sua condição melhorou significativamente com o tempo. Uma importante observação foi que as linguagens verbal e de sinais se recuperaram juntas, como se as áreas do cérebro utilizadas para essas funções fossem sobrepostas. Embora pessoas que utilizam a linguagem de sinais pareçam ter afasias análogas às afasias da fala, também há evidências de que podem ser produzidas, de alguma maneira, por lesões em diferentes locais do hemisfério esquerdo.



Eu
Dedo indicador aponta e toca o peito.



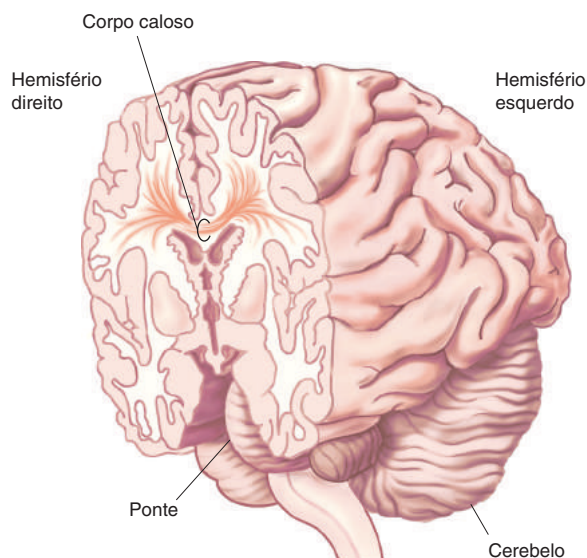
Gato
Desenha duas vibrissas com os dedos polegar e indicador.

▲ **FIGURA 20.10**
“Falando” em Linguagem Americana de Sinais.

PROCESSAMENTO ASSIMÉTRICO DA LINGUAGEM NOS DOIS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS

Vimos que lesões em certas partes do encéfalo levam a uma variedade de afasias. Como indicam os primeiros trabalhos de Broca, a linguagem não é igualmente processada pelos dois hemisférios cerebrais. Alguns dos mais valiosos e fascinantes achados acerca das diferenças no processamento da linguagem nos dois hemisférios provêm dos **estudos em comissurotomizados**, nos quais os hemisférios são cirurgicamente desconectados. A comunicação entre os hemisférios cerebrais é mantida por muitos feixes de axônios, conhecidos como comissuras. Lembre-se, do Capítulo 7, que a maior delas é a grande comissura cerebral, também chamada de **corpo caloso** (Figura 20.11). O corpo caloso consiste em cerca de 200 milhões de axônios que cruzam de um hemisfério a outro. Certamente, esse enorme feixe de fibras deve ser de grande importância. De modo surpreendente, até cerca de 1950, os pesquisadores não haviam demonstrado qualquer papel importante do corpo caloso.

Em procedimentos de comissurotomia, o crânio é aberto e os axônios que formam o corpo caloso são seccionados (Figura 20.12). Os hemisférios podem manter alguma comunicação por meio do tronco encefálico ou de comissuras menores (se também não forem cortadas), mas a maior parte da comunicação intercerebral é perdida. Nos anos 1950, Roger Sperry e colaboradores, na Universidade de Chicago e, posteriormente, no Instituto de Tecnologia da Califórnia, realizaram uma série de experimentos em animais comissurotomizados, a fim de investigar a função do corpo caloso e dos hemisférios cerebrais separados. O grupo de Sperry confirmou achados anteriores de que, ao seccionar o corpo caloso de um gato ou de um macaco, não se observava efeitos observáveis no comportamento do animal. O temperamento não é modificado, e o animal parece ser normal em termos de coordenação, reação a estímulos e capacidade de aprender. Em experimentos bem-desenhados, contudo, o grupo de Sperry mostrou que os animais agiam, algumas vezes, como se possuíssem dois cérebros separados. Por exemplo, em um experimento, estímulos visuais, um círculo e uma cruz, foram mostrados ao olho esquerdo de um macaco, que foi então treinado a selecionar o círculo. Em ensaios alternativos, o macaco era treinado a escolher a cruz quando os mesmos estímulos visuais eram apresentados ao olho direito. Com ambos os olhos abertos, não é possível para o macaco (ou para seres



► FIGURA 20.11

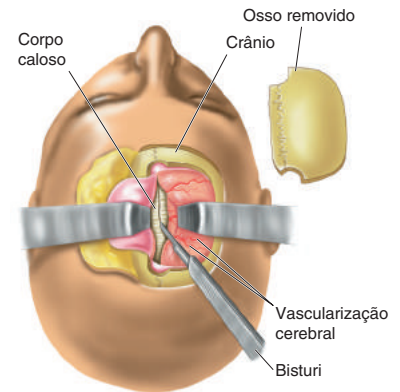
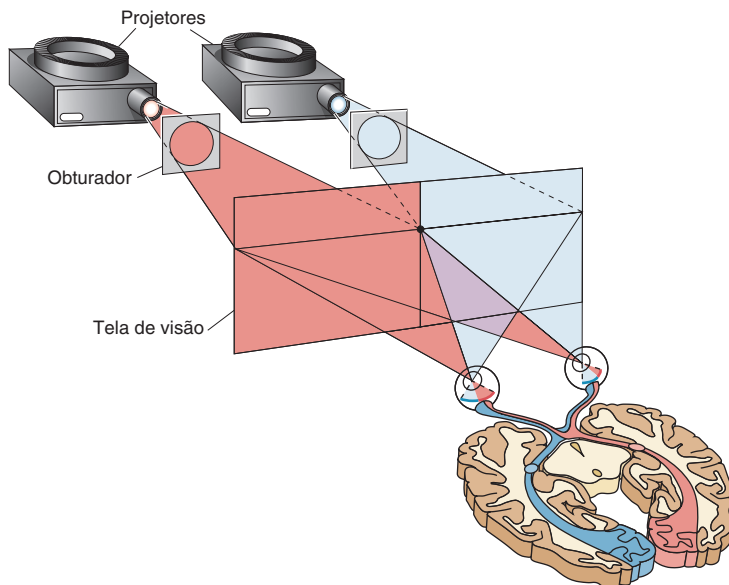
O corpo caloso. O corpo caloso é o maior feixe de axônios para a comunicação entre os hemisférios cerebrais.

humanos) saber qual olho vê o estímulo. Então, postula-se que os dois hemisférios cerebrais estavam aprendendo discriminações opostas ao mesmo tempo – pensando com dois cérebros. Você pode se perguntar o que aconteceria se, após, os dois olhos vissem os estímulos simultaneamente. A resposta é que os macacos ficavam em dúvida, para só depois escolher ou a cruz ou o círculo, permanecendo com essa escolha em uma série de tentativas antes de mudar para o estímulo oposto. Os cientistas especularam que os dois hemisférios cerebrais competem até que, em determinada tentativa, um acaba ganhando.

O Processamento da Linguagem em Seres Humanos Comissurotomizados

Pelo fato de os macacos comissurotomizados não parecerem apresentar qualquer déficit maior, os cirurgiões acharam justificável cortar o corpo caloso como último recurso para tratar certos tipos de epilepsia grave em seres humanos. Eles esperavam prevenir a propagação da atividade epilética de um hemisfério para o outro. Pode parecer questionável cortar 200 milhões de axônios na suposição de não serem tão importantes, mas a cirurgia é muitas vezes benéfica no sentido de restaurar uma vida livre de convulsões. Michael Gazzaniga, na época na Universidade de Nova Iorque, estudou um grande número dessas pessoas. Gazzaniga havia trabalhado inicialmente com Sperry, e suas técnicas eram modificações daquelas utilizadas em animais experimentais.

Uma característica metodológica chave para estudar seres humanos comissurotomizados envolve um cuidadoso controle na apresentação de estímulos visuais para um único hemisfério cerebral. Gazzaniga conseguiu fazer isso ao tirar vantagem do fato de que somente o hemisfério direito enxerga objetos à esquerda do ponto de fixação, e apenas o hemisfério esquerdo enxerga à direita (ver Figura 10.3), desde que os olhos não se movam para trazer a imagem para a fóvea (Figura 20.13). Fotos ou palavras eram mostradas por frações de segundos, utilizando um aparelho com um obturador do tipo empregado em câmeras fotográficas. Observe que quando um obturador abre, ele não expõe o estímulo a um olho e não ao outro. Em vez disso, o estímulo é exposto a ambos os olhos, mas de modo que apenas um hemisfério cerebral “vê” o estímulo. Como as imagens eram mostradas mais rapidamente do que o tempo necessário para movimentar os olhos, elas eram efetivamente vistas por um único hemisfério.



▲ **FIGURA 20.12**
Comissurotomia em ser humano. Para atingir e cortar o corpo caloso, uma porção do crânio é removida e os hemisférios cerebrais são afastados.

◀ **FIGURA 20.13**
Estimulação visual de um hemisfério em seres humanos. Um estímulo visual é brevemente exibido no campo visual esquerdo ou direito, com o emprego de um obturador. Cada projetor mostra uma imagem para ambos os olhos, de modo que apenas um hemisfério cerebral “vê” a imagem. O tempo de exposição é menor do que o tempo necessário para gerar um movimento sacádico dos olhos, garantindo, assim, que apenas um hemisfério veja o estímulo.

A Dominância da Linguagem pelo Hemisfério Esquerdo. Apesar de os seres humanos comissurotomizados serem normais em quase todos os aspectos, existe uma incrível assimetria na sua capacidade de verbalizar respostas a questões colocadas separadamente para os dois hemisférios. Por exemplo, eles podem repetir ou descrever números, palavras e imagens apresentados apenas no campo visual direito, uma vez que o hemisfério esquerdo é geralmente dominante para a linguagem. Da mesma forma, eles podem descrever objetos sendo manipulados apenas pela mão direita (fora da visão de ambos os olhos). Esses achados seriam pouco notáveis, exceto pelo fato de que essas simples descrições verbais de entradas sensoriais são impossíveis de serem realizadas pelo hemisfério direito.

Se uma imagem é mostrada apenas ao campo visual esquerdo ou um objeto é sentido apenas pela mão esquerda, uma pessoa comissurotomizada não os pode descrever e, geralmente, diz que nada está lá (Figura 20.14). Um objeto pode ser colocado discretamente na mão esquerda de um paciente e não haverá qualquer sinal verbal, nem mesmo de o objeto ter sido notado. Essa ausência de resposta é uma consequência (e demonstração) do fato de que o hemisfério esquerdo controla a fala na maioria das pessoas. Se você pensar acerca das implicações para os indivíduos comissurotomizados, perceberá a vida nada comum desses pacientes. Após a cirurgia, eles não são capazes de descrever qualquer coisa à esquerda de seu ponto de fixação visual: o lado esquerdo de uma pintura, o lado esquerdo de uma sala, e assim por diante. O que é surpreendente é que isso não parece incomodar os pacientes.

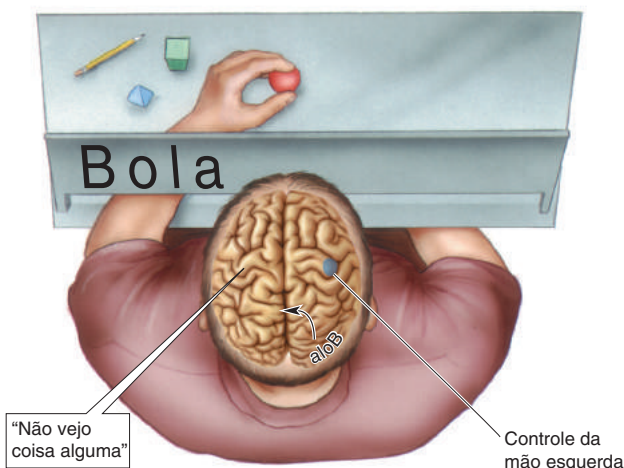
Funções da Linguagem no Hemisfério Direito. Ainda que haja uma dramática incapacidade do hemisfério direito de “falar”, isso não significa que nada saiba quanto à linguagem. Pode ser demonstrado que o hemisfério direito é capaz de ler e entender números, letras e palavras curtas, desde que a resposta seja não verbal. Em um experimento, é mostrada ao hemisfério direito uma palavra, no caso, um substantivo. Como já mencionado, a pessoa vai dizer que não vê coisa alguma. É claro, isso é o hemisfério esquerdo tagarela falando. E, realmente, *ele* nada viu. No entanto, se a pessoa é estimulada a usar a mão esquerda para selecionar uma carta com a imagem correspondente à palavra, ou a escolher um objeto pelo toque, ela consegue fazê-lo (ver Figura 20.14). O hemisfério direito não pode fazer isso com palavras mais complexas ou sentenças, mas os resultados indicam claramente que esse hemisférico tem, sim, compreensão da linguagem.

Um estudo conduzido por Kathleen Baynes, Michael Gazzaniga e colaboradores, na Universidade da Califórnia, em Davis, sugere que o hemisfério direito

► **FIGURA 20.14**

Demonstrando a compreensão da linguagem pelo hemisfério direito.

Se uma palavra for mostrada ao campo visual esquerdo de uma pessoa comissurotomizada, ela afirmará que não vê coisa alguma. Isso ocorre porque o hemisfério esquerdo, que normalmente controla a fala, não viu a palavra, e o hemisfério direito, que viu a palavra, não pode falar. Informações sobre a palavra não podem ser transferidas para o hemisfério esquerdo verbal sem o corpo caloso. No entanto, a mão esquerda, controlada pelo hemisfério direito, saberá escolher o objeto correspondente à palavra apenas pelo tato.



pode, algumas vezes, também ser capaz de escrever, mesmo que não possa falar. Na maioria das pessoas, ler, falar e escrever são todos controlados pelo hemisfério esquerdo. No entanto, em uma mulher comissurotomizada, conhecida com V. J., verificou-se que isso não é verdadeiro. Palavras eram mostradas tanto para um hemisfério quanto para o outro. Aquelas palavras mostradas ao hemisfério esquerdo podiam ser faladas, mas não escritas. Já as palavras mostradas ao hemisfério direito, V. J. conseguia escrever, mas não falar. Embora essa separação de funções possa ser anormal, o caso de V. J. indica que não há necessariamente um sistema cerebral único para todos os aspectos da linguagem localizado em apenas um hemisfério.

Evidências também sugerem que o hemisfério direito compreende figuras complexas, apesar de sua incapacidade de falar sobre elas. Em um experimento, uma série de figuras foi mostrada a uma paciente, no seu campo visual esquerdo e, em certo momento, apareceu uma foto de alguém nu. Quando o pesquisador perguntou o que havia visto, ela disse “Nada”. Apenas começou a rir. Disse não saber o que era engraçado, mas que talvez fosse o aparelho usado no experimento.

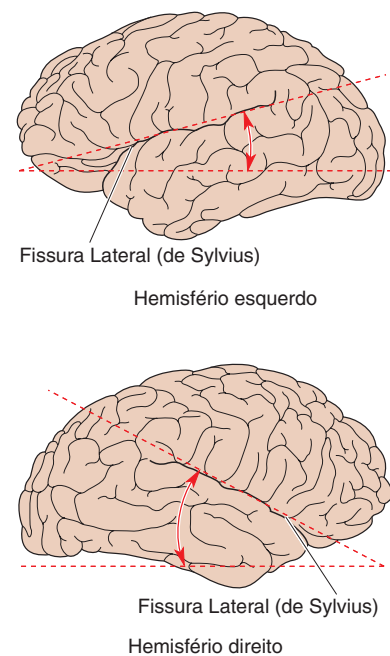
O hemisfério direito parece ser mais hábil em determinadas tarefas do que o hemisfério esquerdo. Por exemplo, apesar de os pacientes comissurotomizados serem destros e, por isso, seu hemisfério esquerdo possuir maior prática para desenhar, a mão esquerda, controlada pelo hemisfério direito, era melhor em desenhar ou copiar figuras contendo perspectivas tridimensionais. Esses pacientes também eram melhores em solucionar quebra-cabeças complexos com a mão esquerda. Além disso, foi descrito que o hemisfério direito possui, de certa forma, maior capacidade para perceber nuances sonoras.

Em alguns estudos com sujeitos comissurotomizados, percebeu-se que os dois hemisférios desencadeavam comportamentos conflitantes, talvez porque pensam de forma diferente. Em uma tarefa, foi pedido a um paciente que organizasse um conjunto de blocos de modo a formar um padrão, como apresentado em um cartão. Foi solicitado que ele usasse apenas a mão direita (hemisfério esquerdo), que geralmente não é boa para esse tipo de tarefa. Enquanto a mão direita tentava arranjar os blocos, a mão esquerda (hemisfério direito), que sabia como fazê-lo, tentava assumir a tarefa. Apenas a contenção imposta pelo pesquisador impedia a mão esquerda de empurrar a mão direita para solucionar o quebra-cabeça. Outro paciente estudado por Gazzaniga contou que, às vezes, via-se baixando a calça com uma mão e puxando-a para cima com a outra. Esses comportamentos bizarros apontam com veemência haver dois cérebros independentes controlando os dois lados do corpo.

Os resultados desses estudos com comissurotomizados demonstram que os dois hemisférios podem funcionar como cérebros independentes e que eles têm diferentes capacidades de linguagem. Apesar de o hemisfério esquerdo ser normalmente dominante para a linguagem, o hemisfério direito tem habilidades significativas de compreensão da linguagem. É importante ter em mente que os estudos em comissurotomizados testam a capacidade de cada hemisfério em desempenhar isoladamente uma tarefa. Presumivelmente, no cérebro intacto, o corpo caloso permite interações sinérgicas entre os hemisférios para produzir a linguagem e outras funções.

Assimetria Anatômica e Linguagem

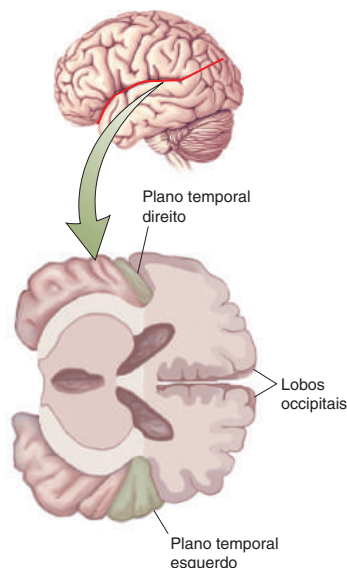
No século XIX, havia descrições das diferenças anatômicas entre os dois hemisférios. Observou-se, por exemplo, que o sulco lateral esquerdo é mais longo e menos inclinado que o direito (Figura 20.15). No entanto, ainda recentemente, nos anos sessenta, havia dúvidas consideráveis sobre a existência de assimetrias corticais significativas. A partir da notável demonstração do controle assimétrico



▲ FIGURA 20.15

Assimetria da fissura de Sylvius.

Na maioria das pessoas destros, a fissura silviana (lateral) do hemisfério esquerdo é mais longa e forma um ângulo menor que a fissura do hemisfério direito. (Fonte: adaptada de Geschwind, 1979, p. 192.)



▲ FIGURA 20.16

Assimetria do plano temporal. Essa região no lobo temporal superior é, na maioria das vezes, significativamente maior no hemisfério esquerdo. (Fonte: adaptada de Geschwind e Levitsky, 1968, Fig. 1.)

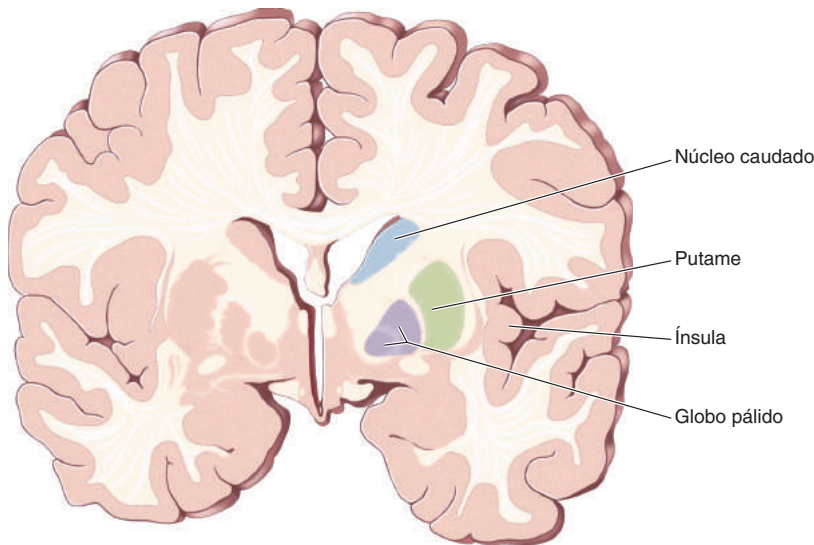
da fala com o procedimento de Wada, seria interessante saber se os dois hemisférios cerebrais são anatomicamente distintos. Alguns dos primeiros bons dados quantitativos demonstrando diferenças hemisféricas vieram do trabalho de Geschwind e seu colaborador, Walter Levitsky. As observações iniciais foram feitas a partir de encéfalos *post-mortem* e, mais recentemente, os resultados foram confirmados com imageamento por ressonância magnética (IRM) (ver Quadro 7.2).

A diferença mais significativa foi vista em uma região denominada **plano temporal** – uma parte da área de Wernicke na superfície superior do lobo temporal (Figura 20.16). Com base nas medidas de 100 encéfalos, Geschwind e Levitsky observaram que, em cerca de 65% deles, o plano temporal esquerdo era maior do que o direito, ao passo que apenas em cerca de 10% o direito era maior. Em alguns casos, a área esquerda era mais de cinco vezes maior do que a direita. É interessante que a assimetria nessa área pode ser observada mesmo no feto humano, sugerindo que não é uma consequência do desenvolvimento do hemisfério esquerdo pela prática da linguagem. De fato, os macacos também têm um maior plano temporal esquerdo. Isso sugere a possibilidade de que a fala se tornou dominante no hemisfério esquerdo devido a uma diferença de tamanho preexistente. Outros estudos revelaram que uma parte da área de Broca também tende a ser maior no hemisfério esquerdo. Estariam essas áreas maiores no hemisfério esquerdo relacionadas à sua dominância hemisférica comum para a fala?

Investigações mais recentes do volume de substância cinzenta foram feitas utilizando ressonância magnética em pacientes vivos, possibilitando testar correlações entre a anatomia do cérebro, assimetrias e dominância da linguagem. Um desafio nesses estudos é encontrar um número suficiente de pessoas que tenham o hemisfério direito dominante para a linguagem. Várias áreas de linguagem, incluindo o plano temporal, a área de Broca e a ínsula, são geralmente maiores no hemisfério esquerdo do que no direito, tanto em pessoas com o hemisfério esquerdo dominante para a linguagem, quanto em pessoas com o hemisfério direito dominante. A grande questão é se seria possível prever qual é o hemisfério dominante para a linguagem a partir do grau em que a estrutura do lado esquerdo é maior do que a do lado direito. Talvez alguma estrutura no lado esquerdo seja muito maior em uma pessoa com o hemisfério esquerdo dominante, mas apenas um pouco maior ou mesmo menor em uma pessoa com o hemisfério direito dominante.

Há uma mistura de achados sobre a correlação entre o tamanho dos planos temporais esquerdo e direito e o hemisfério dominante para a linguagem. Há também relatos sobre uma correlação entre o hemisfério dominante da linguagem e o tamanho relativo da área de Broca em cada lado do cérebro. No momento, parece que pode haver alguma correlação entre a assimetria de tamanho da área de Broca e do plano temporale com o hemisfério dominante para a linguagem, mas não é forte o suficiente para prever o hemisfério dominante para a linguagem a partir, unicamente, de medidas anatômicas. A região do cérebro que atualmente parece prever melhor qual é o hemisfério dominante para a linguagem é a **ínsula** – córtex cerebral dentro do sulco lateral, localizado entre os lobos temporal e parietal (Figura 20.17). Apesar de, já há algum tempo, a ínsula ser considerada envolvida na linguagem humana, a relação entre seu tamanho e a lateralização da linguagem é um tanto surpreendente, pois as funções linguísticas da ínsula foram menos estudadas e bem menos compreendidas que outras áreas cerebrais para essa função. Além disso, a ínsula parece estar envolvida em numerosas funções cerebrais que variam do paladar à emoção. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o seu papel na linguagem e sua relação com a dominância hemisférica.

Provavelmente, ocorreu a você que uma assimetria humana funcional mais evidente do que a linguagem seja a habilidade manual. Mais de 90% dos seres

**FIGURA 20.17**

A ínsula. A ínsula, também conhecida como córtex insular, encontra-se dentro do sulco lateral entre os lobos temporal e parietal.

humanos são destros e, normalmente, bastante descoordenados com a mão esquerda, o que nos sugere que, de certa forma, o hemisfério esquerdo é especializado no controle motor fino. Estará isso relacionado à dominância hemisférica para a linguagem? A resposta não é conhecida, mas é interessante que os seres humanos são diferentes de primatas não humanos em termos de lateralidade manual, assim como para a linguagem. Enquanto animais de muitas espécies mostram uma preferência consistente para a utilização de uma das mãos, há um número geralmente igual de canhotos e destros.

ESTUDOS SOBRE A LINGUAGEM USANDO ESTIMULAÇÃO CEREBRAL E IMAGEAMENTO ENCEFÁLICO EM SERES HUMANOS

Até o final do século XX, o processamento da linguagem no cérebro foi examinado principalmente correlacionando déficits de linguagem com a análise *post-mortem* de dano cerebral. Todavia, hoje em dia, aspectos do processamento da linguagem foram revelados pela estimulação elétrica e pelo imageamento do encéfalo com IRMf e TEP em seres humanos vivos.

Os Efeitos da Estimulação Cerebral na Linguagem

Em vários pontos neste livro, discutimos os estudos de Wilder Penfield com estimulação elétrica cerebral. Sem anestesia geral, os pacientes podiam relatar os efeitos da estimulação em diferentes locais corticais. Nesses experimentos, Penfield observou que a estimulação em determinados locais afetava a fala. Esses efeitos ocorreram em três categorias principais: vocalizações, suspensão da fala e dificuldades de fala semelhantes à afasia.

A estimulação elétrica do córtex motor na área que controla a boca e os lábios causava suspensão imediata da fala (Figura 20.18). Tal resposta é lógica, pois os músculos ativados determinavam algumas vezes a contração da boca de um lado ou uma contração forte da mandíbula. A estimulação do córtex motor ocasionalmente evocava gritos ou vocalizações rítmicas. É importante observar que esses efeitos ocorriam com a estimulação do córtex motor de qualquer um dos lados do cérebro. Penfield descobriu três outras áreas onde a estimulação elétrica interferia na fala, mas estas eram localizadas apenas no hemisfério esquerdo

FIGURA 20.18

Locais onde a estimulação elétrica do cérebro afeta a linguagem. A estimulação do córtex motor causa vocalizações ou suspensão da fala, ativando a musculatura facial. Em outros locais, a estimulação causa uma parada afásica, na qual a linguagem é agramatical ou se observa anomia. (Fonte: adaptada de Penfield e Rasmussen, 1950, Fig. 56.)

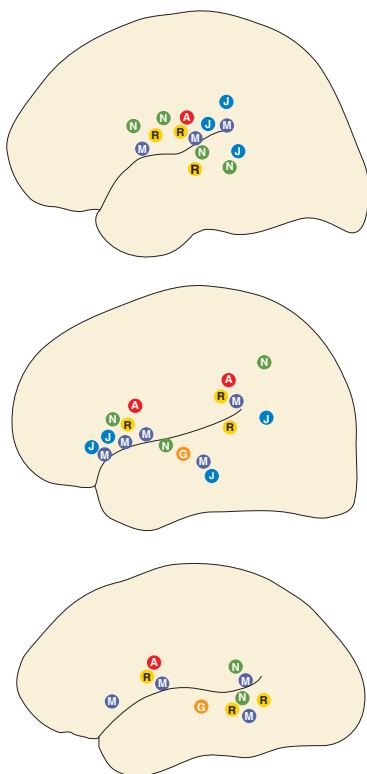
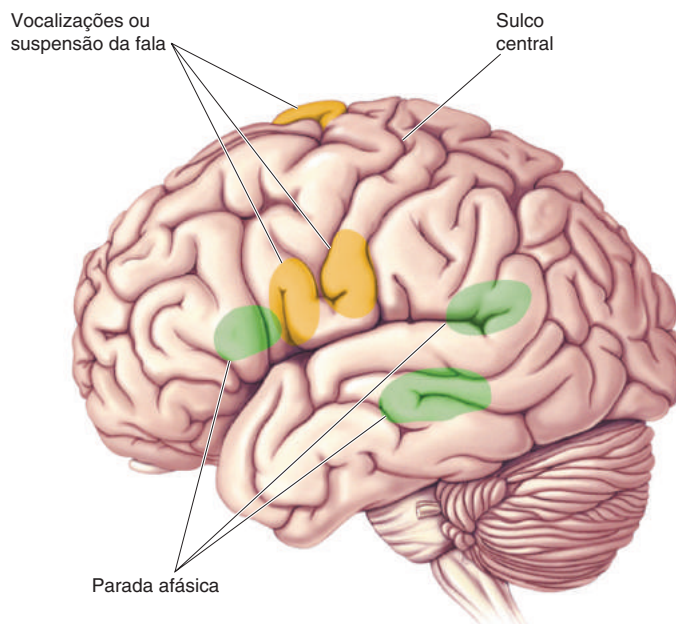


FIGURA 20.19

Efeitos da estimulação encefálica em três pacientes sob tratamento para epilepsia. Os pacientes estavam acordados e foram observadas dificuldades na fala ou na leitura. N, dificuldade de nomear objetos, com a fala intacta (anomia); A, suspensão da fala; G, erros gramaticais; J, uso de jargões ou gírias (fluência na fala, mas com erros frequentes); R, falha na leitura; M, erros nos movimentos faciais. (Fonte: adaptada de Ojemann e Mateer, 1979, Figura 1.)

dominante. Uma delas parece corresponder à área de Broca. Se essa área fosse estimulada enquanto a pessoa estivesse falando, a fala era suspensa totalmente (com estimulação forte) ou se tornava hesitante (com estimulação mais fraca). Alguns pacientes, durante a estimulação cerebral, eram incapazes de nomear objetos como conseguiam antes ou depois da estimulação. Ocasionalmente, substituíam o nome por uma palavra incorreta. Aparentemente, eles experimentavam um tipo leve e transitório de anomia. Confusão verbal e suspensão da fala também ocorriam em alguns pacientes ao estimular dois outros locais: o lobo parietal posterior, próximo à fissura lateral, e o lobo temporal. Essas duas regiões se encontram na vizinhança do fascículo arqueado e da área de Wernicke, embora não perfeitamente alinhadas aos locais estimados a essas áreas.

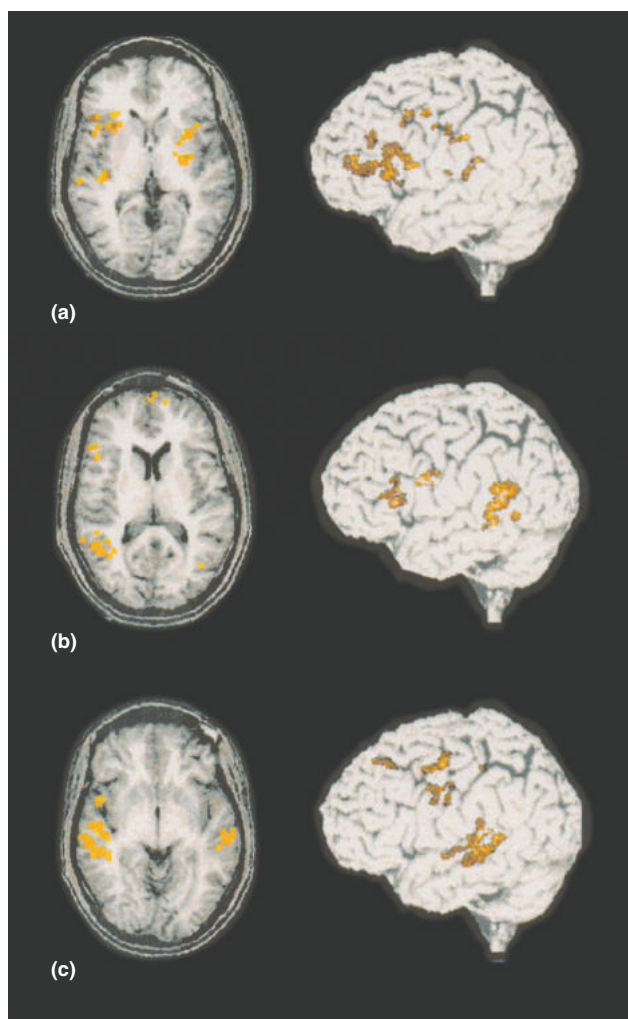
É de certo modo tranquilizador descobrir que a estimulação elétrica afeta seletivamente a fala nas áreas do encéfalo que aproximadamente correspondem às responsáveis pelas afasias. No entanto, os resultados da estimulação variam surpreendentemente entre áreas corticais próximas e entre sujeitos. Em estudos semelhantes aos de Penfield, o neurocirurgião George Ojemann, da Universidade de Washington, constatou que os efeitos da estimulação são, por vezes, muito específicos. Por exemplo, a estimulação de pequenas regiões do córtex em diferentes locais pode interferir na nomeação, leitura ou repetição de movimentos faciais (Figura 20.19). Os dados sustentam várias conclusões importantes. Em primeiro lugar, há claramente uma grande variabilidade entre pessoas quanto às áreas do encéfalo em que a linguagem é afetada pela estimulação elétrica. Em segundo lugar, nos segmentos de córtex entre as áreas corticais envolvidas em diferentes aspectos da linguagem, existem regiões que não são afetadas pelo estímulo. Não sabemos se mais testes revelariam algum papel na linguagem ainda não avaliado para essas regiões ou se realmente não estão envolvidas na linguagem. Em terceiro lugar, a estimulação elétrica em locais próximos pode evocar efeitos bastante diferentes e, inversamente, a estimulação em locais distantes pode ter o mesmo efeito. Esses resultados sugerem que as áreas de linguagem no encéfalo são muito mais complexas do que sugere o modelo de Wernicke-Geschwind. Áreas envolvidas na linguagem também são mais extensas do que simplesmente as áreas de Broca e de Wernicke, pois incluem outras áreas corticais, bem como partes do tálamo e do estriado. Dentro da área de Broca e da área de Wernicke pode haver regiões especializadas, possivelmente

análogas às colunas funcionais no córtex somatossensorial ou às colunas de dominância ocular no córtex visual. Parece que as grandes áreas da linguagem, identificadas a partir das síndromes afásicas, podem muito bem conter diversas subáreas estruturalmente distintas.

Imageamento do Processamento da Linguagem no Encéfalo Humano

Com o advento de modernas técnicas de imagem, tem se tornado possível observar o processamento da linguagem no encéfalo humano. Com a tomografia por emissão de pósitrons (TEP) e a ressonância magnética funcional (IRMf), o nível de atividade neural em diferentes partes do encéfalo é inferido a partir do fluxo sanguíneo regional (ver Quadro 7.3). De várias maneiras, o imageamento do encéfalo confirma aquilo que já sabíamos acerca das áreas da linguagem. Por exemplo, várias tarefas de linguagem ativam diferentes áreas do córtex cerebral, e as áreas ativadas são geralmente consistentes com as áreas implicadas nos estudos de afasias.

No entanto, o imageamento do encéfalo sugere que o processamento da linguagem é mais complexo. Em um experimento realizado por Lehericy e associados, a atividade encefálica foi registrada enquanto os sujeitos realizavam três tarefas diferentes de linguagem (Figura 20.20). Na primeira tarefa, os sujeitos



◀ FIGURA 20.20

Ativação encefálica bilateral avaliada por IRMf. Com base no procedimento de Wada, o sujeito aqui ilustrado apresentou um hemisfério esquerdo fortemente dominante para a linguagem. O IRMf mostra ativação bilateral significativa de áreas de linguagem em uma **(a)** tarefa de geração de palavras, **(b)** audição passiva de história e **(c)** repetição silenciosa de frase. (Fonte: adaptada de Lehericy et al., 2000, Fig. 1.)

foram instruídos a gerar o máximo de palavras possíveis de uma categoria específica, como frutas ou animais (ver Figura 20.20a). Na segunda tarefa, os sujeitos simplesmente escutavam uma história lida em voz alta (ver Figura 20.20b). A terceira tarefa exigia que, silenciosamente, repetissem para si uma frase que ouviram anteriormente, lida em voz alta (ver Figura 20.20c). Observe que a localização das áreas encefálicas ativadas é aproximadamente coerente com as áreas temporal e parietal de linguagem vistas em análises de afasias por lesões encefálicas. Mais surpreendente é seu grau de ativação bilateral. Pelo procedimento de Wada para a lateralização de linguagem, o sujeito da Figura 20.20 tinha um hemisfério esquerdo fortemente dominante. Os resultados de IRMf sugerem que há mais coisas acontecendo no hemisfério não dominante do que sugere o procedimento de Wada. Uma significativa ativação bilateral é comumente observada em estudos de IRMf, havendo um debate constante sobre o seu significado. Estudos recentes de TEP e IRMf também sugerem similaridades e diferenças fascinantes no processamento da linguagem falada, da linguagem de sinais e da escrita em Braille (Quadro 20.4).

Em outro estudo, os pesquisadores usaram TEP para observar diferenças na atividade encefálica entre as respostas sensoriais para palavras e a produção da fala. Eles iniciaram medindo o fluxo sanguíneo encefálico com o sujeito

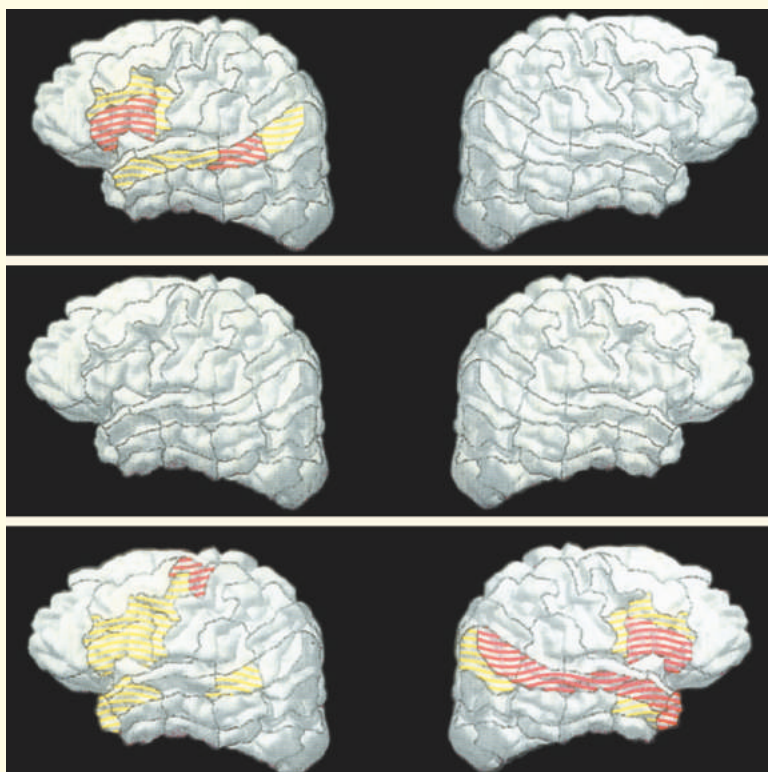


QUADRO 20.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Ouvindo Imagens e Vendo Sensações Táteis

O encéfalo humano é um órgão incrivelmente adaptável, e alguns dos mais fantásticos exemplos de reorganização encefálica provêm de estudos do processamento da

linguagem humana. O painel superior da Figura A, a partir de um estudo de IRMf, mostra as áreas encefálicas ativadas quando sujeitos falantes de inglês com audição normal leem



em repouso. Então, fizeram a pessoa olhar para palavras apresentadas em um monitor de computador (“vendo palavras”) ou ouvir palavras lidas em voz alta (“ouvindo as palavras”). Subtraindo os níveis de fluxo sanguíneo no repouso dos níveis medidos enquanto ouviam ou viam, eram determinados os níveis de fluxo sanguíneo correspondentes à atividade específica evocada pelas entradas sensoriais. Os resultados são mostrados na metade superior da Figura 20.21. Como era de se esperar, os estímulos visuais evocavam um aumento da atividade cerebral nos córtices estriado e extraestriatal, ao passo que os estímulos auditivos desencadeavam atividade nos córtices auditivos primário e secundário. As áreas ativadas no córtex extraestriatal e no córtex auditivo secundário não respondiam, contudo, a estímulos visuais ou auditivos que não fossem palavras. Essas áreas possivelmente são especializadas na codificação de palavras vistas ou ouvidas. Os estímulos visuais não evocaram um aumento significativo de atividade no giro angular ou na área de Wernicke, como deveria se esperar, com base no modelo de Wernicke-Geschwind.

Uma outra tarefa estudada com TEP era a repetição de palavras. Para saber quais palavras repetir, os sujeitos precisavam perceber e processar as palavras pelos sistemas visual ou auditivo. Assim, a atividade cerebral observada na tarefa de repetição deveria incluir um componente associado ao processo

frases em inglês. As áreas em vermelho são as mais ativadas especificamente pela linguagem, e as áreas em amarelo são um pouco menos ativadas. (A atividade visual não associada à linguagem foi subtraída.) Existe uma atividade significativa nas áreas-padrão de linguagem no hemisfério esquerdo, como as áreas de Broca e de Wernicke, mas pouca atividade no hemisfério direito.

O painel central da Figura A é a atividade vista quando sujeitos falantes de inglês viam frases em linguagem americana de sinais (LAS). Essas pessoas que não entendem LAS não mostraram qualquer atividade específica após subtrair a resposta a sinais de mão sem sentido. Por outro lado, o painel na parte inferior da Figura A mostra a resposta à LAS em sujeitos surdos, que foram criados apenas com essa forma de linguagem. A ativação inclui a área de Broca e a área de Wernicke no hemisfério esquerdo, indicando que a LAS ativa as mesmas áreas-chave para a linguagem ativadas pelo inglês falado em sujeitos não surdos. Ainda mais surpreendente é a grande atividade no hemisfério direito. Digno de nota é que o giro temporal superior é ativado em resposta à LAS em surdos, uma área que normalmente responderia à linguagem falada em pessoas não surdas. Pelo fato de essas áreas também serem ativas em sujeitos não surdos bilíngues para LAS, parece que alguma coisa na LAS desencadeia a

ativação das áreas auditivas do hemisfério direito, além das áreas usuais de linguagem do hemisfério esquerdo.

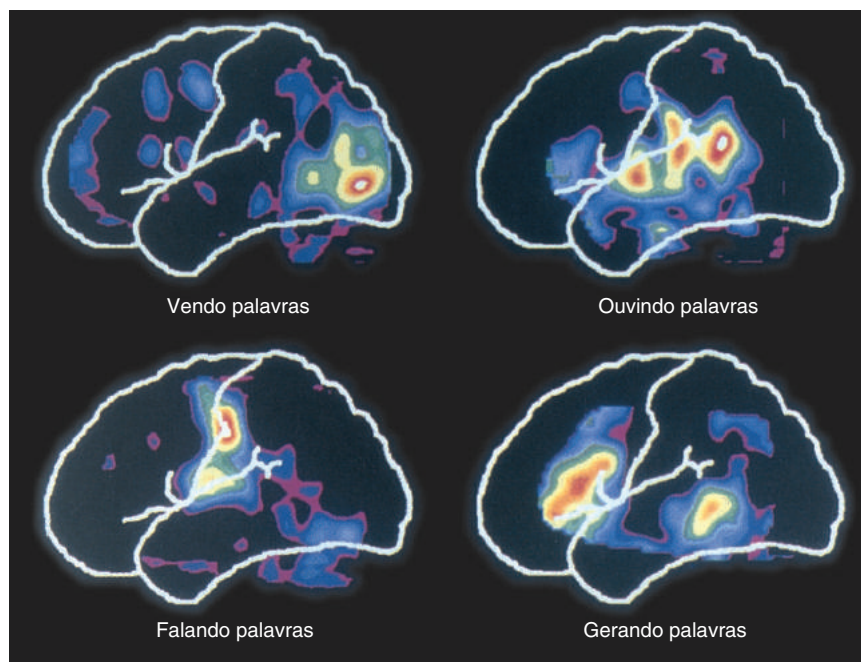
Outra forma distinta de reorganização encefálica é observada em sujeitos cegos que leem Braille – um sistema de escrita que utiliza padrões de pontos impressos em relevo no papel, representando letras. O Braille é lido passando-se as pontas dos dedos pelas elevações dos pontos. Como seria de se esperar, a leitura em Braille ativa o córtex somatosensorial, mas outras áreas encefálicas também ativadas são uma verdadeira surpresa. A Figura B mostra uma imagem por TEP, obtida de uma pessoa lendo Braille. Há uma atividade significativa no polo occipital do cérebro (em amarelo), sem dúvida porções do córtex visual. Por um processo de reorganização, os encéfalos desses deficientes visuais utilizam áreas visuais tradicionais para processar Braille, da mesma forma que as áreas auditivas são usadas para a LAS em surdos. (Os capítulos na Parte IV deste livro analisam os mecanismos pelos quais a experiência sensorial pode afetar a organização encefálica, levando ao aprendizado e à memória.)



Figura B
Lendo em Braille. (Fonte: Sadato et al., 1996).

◀ **Figura A**

Parte superior: inglês lido por sujeitos capazes de ouvir. Centro: LAS, observada por sujeitos capazes de ouvir. Parte inferior: LAS, observada por sujeitos surdos. (Fonte: Neville et al., 1998.)



▲ FIGURA 20.21

Imagens por TEP da percepção sensorial e da fala. Os níveis relativos de fluxo sanguíneo cerebral estão codificados por cor. Vermelho indica os níveis mais altos, e níveis progressivamente mais baixos são representados por cor de laranja, amarelo, verde e azul. (Fonte: Posner e Raichle, 1994, p. 115.)

básico de percepção, além de um componente associado à fala. Para isolar o componente da fala, o padrão de resposta obtido previamente na tarefa sensorial simples era subtraído. Ou seja, a imagem obtida para “falar palavras” é igual à imagem correspondente a “repetir palavras faladas” menos a imagem correspondente a “ouvir palavras”. Após a subtração, o padrão de fluxo sanguíneo indicou altos níveis de atividade no córtex motor primário e na área motora suplementar (Figura 20.21, parte inferior, à esquerda). Também havia aumento do fluxo sanguíneo em torno da fissura lateral, próxima à área de Broca. No entanto, as imagens por TEP mostraram que essa atividade era *bilateral* e se mantinha quando os sujeitos eram instruídos a mover sua boca e língua, sem falar. Existem fortes evidências de que a área de Broca seja unilateral, mas, por razões desconhecidas, não foi isso que essas imagens mostraram.

A última tarefa exigia que os sujeitos pensassem um pouco. Para cada palavra apresentada, o sujeito devia estabelecer uma utilidade para ela (p. ex., se a palavra fosse “bolo”, ele poderia dizer “comer”). Para isolar a atividade específica para essa tarefa de associação substantivo-verbo (“gerar palavras”), foi subtraído o padrão de fluxo sanguíneo obtido anteriormente para falar palavras. As áreas ativadas nesse teste de associação foram localizadas na região frontal inferior esquerda, no giro cingulado anterior e no lobo temporal posterior (ver Figura 20.21, parte inferior, à direita). Acredita-se que a atividade nos córtices frontal e temporal esteja relacionada ao desempenho da tarefa de associação de palavras, ao passo que a atividade no cingulado esteja relacionada à atenção.

Há também evidências de numerosos estudos com TEP e IRMf de que diversas áreas distribuídas pelo encéfalo armazenam informações sobre diferentes categorias de objetos. Esses relatos parecem consistentes com as observações de que o dano cerebral, por vezes, leva a perdas específicas da capacidade de nomear objetos. Por exemplo, com uma lesão cerebral, um sujeito pode ser

capaz de nomear ferramentas e alguns seres vivos, como frutas e legumes, mas mostrar um grande déficit para nomear animais. Um desses pacientes chamou uma girafa de canguru e uma cabra de galinha. Em um experimento com TEP, diferentes regiões do lobo temporal ficaram mais ativas quando o sujeito foi solicitado a nomear pessoas, animais e ferramentas. Em outros estudos, padrões de atividade cerebral diferentes, mas sobrepostos, foram encontrados para substantivos concretos (p. ex., “porta”), substantivos abstratos (p. ex., “desespero”), verbos concretos (p. ex., “falar”) e verbos abstratos (p. ex., “sofrer”). Os resultados desses experimentos levantaram muitas questões, que deverão ser respondidas por futuras pesquisas. Como o cérebro pode processar várias categorias de palavras de forma diferente e integrar os dados em um entendimento unificado? Qual a diferença entre as áreas encefálicas envolvidas no reconhecimento sensorial e as áreas que atribuem nomes ou significados a objetos percebidos?

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A linguagem foi um dos passos mais importantes na evolução humana. A comunicação entre as pessoas é um aspecto tão fundamental do ser humano que é difícil imaginar a vida sem a linguagem. As estimativas atuais são de que a capacidade humana para a linguagem evoluiu há relativamente pouco tempo, há cerca de 100 mil anos. Enquanto os animais usam uma grande diversidade de sons e comportamentos para se comunicar, nenhum deles chegou perto do sistema elaborado e flexível da linguagem e da fala utilizado por seres humanos. Aspectos da aquisição e do uso da linguagem foram proveitosamente estudados em pássaros e primatas não humanos, mas, ao contrário de outros sistemas cerebrais, o estudo da linguagem humana requer experimentos e observações em seres humanos. Por essa razão, as abordagens experimentais são, em grande parte, limitadas a estudos comportamentais de aquisição e função da linguagem, consequências de lesões, efeitos da estimulação do cérebro e imageamento com IMRF e TEP. Mesmo com essas poucas técnicas, no entanto, muito já se aprendeu. Consistente com as localizações das áreas sensoriais e motoras do cérebro, o básico sobre a organização da linguagem pode ser entendido. Os primeiros estudos focaram a atenção à área de Broca, próxima ao córtex motor e associada à produção da fala, e à área de Wernicke, próxima ao córtex auditivo e associada à compreensão da fala. Essas observações ainda são de uso clínico hoje.

Pesquisas mais recentes têm mostrado que o processamento da linguagem é muito mais complexo e utiliza muito mais áreas do cérebro do que sugeria o modelo de Wernicke-Geschwind. Estudos de imagem e estimulação cerebral têm revelado uma série ampla de áreas cerebrais envolvidas na linguagem, distribuídas em ambos os hemisférios e que variam de uma pessoa para outra. De nossa perspectiva atual, a complexidade da linguagem e sua ampla representação no encéfalo não são tão surpreendentes porque envolvem muitos componentes, como a compreensão da base sonora das palavras, os significados das palavras, a gramática usada para combinar palavras em afirmações com significado, nomeação de objetos, produção da fala, e assim por diante. Como na pesquisa sobre outros sistemas encefálicos sensoriais, motores, emocionais, e assim por diante, estamos interessados em determinar a extensão em que o processamento da linguagem envolve um conjunto de subsistemas interativos para diferentes competências linguísticas. Há, sem dúvida, ainda muito a ser descoberto. Esperamos esclarecer, com mais estudos de neuroimagem, a organização de sistemas de linguagem no encéfalo em uma escala bem mais detalhada do que era possível com os estudos das consequências de lesões cerebrais e, quem sabe, identificar circuitos distintos que servem a diferentes funções.



PALAVRAS-CHAVE

O Que é Linguagem?

linguagem (p. 686)
fala (p. 686)
pregas vocais (p. 687)
fonemas (p. 687)
aquisição da linguagem
(p. 690)
dispraxia verbal (p. 692)
distúrbio específico de linguagem
(DEL) (p. 693)
dislexia (p. 694)

A Descoberta de Áreas Encefálicas Especializadas na Linguagem

afasia (p. 694)
procedimento de Wada (p. 695)
área de Broca (p. 695)
área de Wernicke (p. 695)

Compreensão da Linguagem a Partir de Estudos de Afasia

afasia de Broca (p. 699)
anomia (p. 699)

afasia de Wernicke (p. 700)
modelo de Wernicke-Geschwind
(p. 702)
afasia de condução (p. 704)

Processamento Assimétrico da Linguagem nos Dois Hemisférios Cerebrais

estudo em comissurotomizados (p. 706)
corpo caloso (p. 706)
plano temporal (p. 710)
ínsula (p. 710)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Como é possível para um ser humano comissurotomizado falar inteligivelmente se o hemisfério esquerdo controla a fala? Isso não é inconsistente com o fato de que o hemisfério esquerdo deve controlar o córtex motor em ambos os hemisférios para coordenar os movimentos da boca?
2. O que você pode concluir sobre a função normal da área de Broca a partir da observação de que geralmente há alguns déficits de compreensão na afasia de Broca? A área de Broca deveria estar diretamente envolvida na compreensão?
3. Pombas podem ser treinadas para pressionar um botão quando querem comida e pressionar outros botões quando veem estímulos visuais específicos. Isso significa que os pássaros podem “nomear” as coisas que veem. Como você poderia determinar se a pomba está ou não utilizando uma nova linguagem, o “botonês”?
4. O que nos explica o modelo de Wernicke-Geschwind para o processamento da linguagem? Quais dados são inconsistentes com esse modelo?
5. De que formas o hemisfério esquerdo é, em geral, dominante para a linguagem? Qual a contribuição do hemisfério direito?
6. Quais evidências existem de que a área de Broca não é simplesmente uma área pré-motora para a fala?

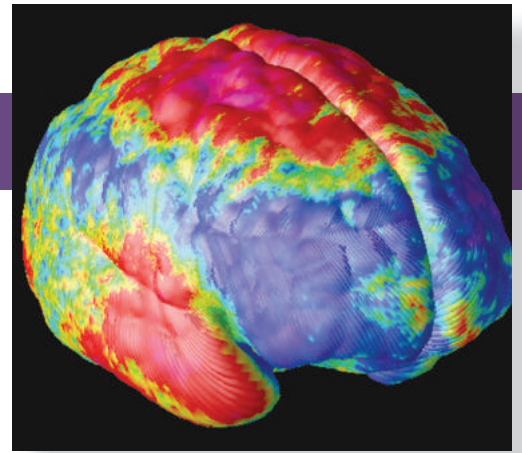


LEITURAS ADICIONAIS

- Berwick RC, Friederici AD, Chomsky N, Bolhuis JJ. 2013. Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in Cognitive Sciences* 17:89-98.
- Bookeheimer S. 2002. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience* 25:51-188.
- Friederici, AD. 2012. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends in Cognitive Sciences* 16:262-268.
- Graham SA, Fisher SE. 2013. Decoding the genetics of speech and language. *Current Opinion in Neurobiology* 23:43-51.
- Kuhl PK. 2010. Brain mechanisms in early language acquisition. *Neuron* 67:713-727.
- Saffran EM. 2000. Aphasia and the relationship of language and brain. *Seminars in Neurology* 20:409-418.
- Scott SK, Johnsrude IS. 2002. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neuroscience* 26:100-107.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. 2005. *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews Neuroscience* 6:131-138.

CAPÍTULO 21

Cérebro em Repouso, Atenção e Consciência



INTRODUÇÃO

A ATIVIDADE ENCEFÁLICA NO ESTADO DE REPOUSO

A Rede Neural em Modo Padrão do Encéfalo

Funções da Rede Neural em Modo Padrão

ATENÇÃO

QUADRO 21.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Consequências Comportamentais da Atenção

A Atenção Estimula a Sensibilidade Visual

A Atenção Acelera o Tempo de Reação

Efeitos Fisiológicos da Atenção

Imageamento Usando IRM Funcional da Atenção Humana à Localização

Imageamento por TEP da Atenção Humana a Características

A Atenção Acentua as Respostas de Neurônios no Córtex Parietal

A Atenção Focaliza Campos Receptivos na Área V4

Circuitos Encefálicos Para o Controle da Atenção

O Pulvinar: um Componente Subcortical

Campos Oculares Frontais, Movimentos Oculares e Atenção

Direcionando a Atenção Com Mapas de Saliências e Prioridades

Um Mapa de Prioridades no Lobo Parietal

QUADRO 21.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Síndrome da Negligência Hemiespacial

A Rede Frontoparietal da Atenção

A CONSCIÊNCIA

O Que é Consciência?

Correlatos Neurais da Consciência

QUADRO 21.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Rastreando as Pegadas Neurais da Consciência, por Christof Koch

Correlatos Neurais da Percepção Alternante na Rivalidade Binocular

Percepção Visual Consciente e Atividade Encefálica Humana

Desafios no Estudo da Consciência

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Imagine que você está na praia, deitado na areia, com as ondas acariciando seus pés. Enquanto toma um gole de uma bebida gelada, você olha para o céu, sonhando acordado. Esse momento de paz é subitamente interrompido quando a sua atenção se volta para a nadadeira dorsal de um tubarão que aparece sobre a água e se move em sua direção. Você salta e está quase correndo quando percebe que o “tubarão” é, na verdade, uma criança com uma falsa nadadeira.

Essa cena imaginária inclui três funções mentais que examinaremos neste capítulo. A primeira é o encéfalo em repouso. Você pode logicamente pensar que a atividade encefálica de um sujeito sonhando acordado na praia deve ser tão interessante quanto olhar para uma folha de papel em branco. Contudo, pesquisas recentes indicam que, no encéfalo “em repouso”, uma rede de áreas encefálicas está em atividade, fazendo coisas como o monitoramento de modo difuso do ambiente e o processamento dos devaneios.

Quando nos tornamos mais ativos, o encéfalo deve lidar com a enorme quantidade de informação que chega através dos nossos sentidos. Em vez de tentar processar todos esses sinais simultaneamente, nós focalizamos seletivamente coisas que chamam nossa atenção, como a nadadeira de um tubarão na água ou um objeto que tenha importância para nós, como uma bebida gelada que estamos quase derrubando. A atenção seletiva, ou simplesmente **atenção**, é a capacidade de focalizar determinado aspecto dos sinais de entrada sensoriais. No sistema visual, a atenção permite-nos a concentração em um objeto entre muitos outros do campo visual. Interações entre distintas modalidades também podem ocorrer. Por exemplo, se você realiza uma tarefa visual que exige atenção, como a leitura de um livro em uma cafeteria, você apresentará uma menor sensibilidade aos sons das pessoas falando ao seu redor. Entre todas as informações visuais, auditivas e gustativas que chegam ao nosso encéfalo, somos capazes de processar preferencialmente certas informações e ignorar o restante. Veremos que a atenção tem efeitos significativos na percepção e que há alterações correspondentes na sensibilidade de neurônios em muitos locais do encéfalo.

Uma função encefálica relacionada à atenção é a consciência. O uso geral do termo **consciência** refere-se à percepção consciente de algo (a falsa nadadeira de tubarão, no nosso exemplo). Durante séculos, os filósofos debateram o significado da consciência e, recentemente, neurocientistas têm desenhado experimentos para elucidar as bases neurais do encéfalo consciente. Parece haver um forte elo entre atenção e consciência, uma vez que geralmente percebemos com maior clareza aquilo a que prestamos atenção. Como veremos, porém, esses processos são bastante distintos.

A ATIVIDADE ENCEFÁLICA NO ESTADO DE REPOUSO

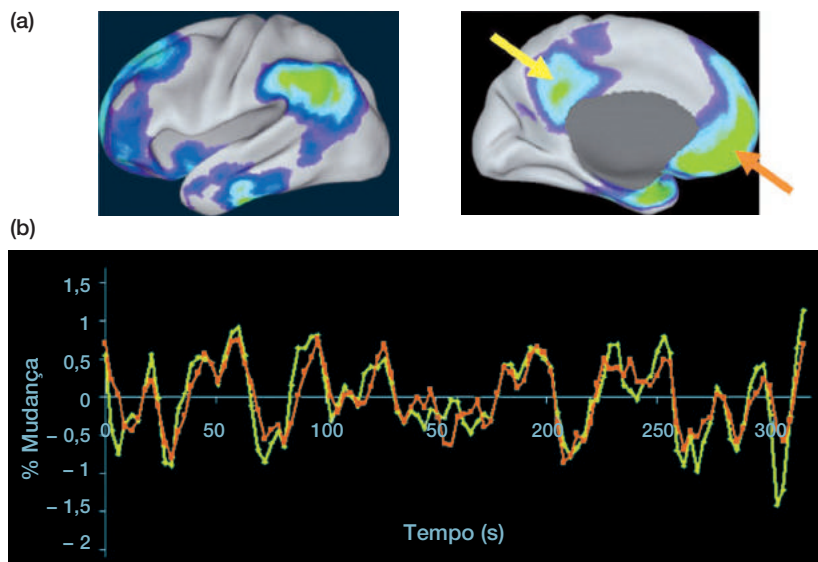
O que você acha que seu encéfalo está fazendo quando você fica deitado com os olhos fechados (mas acordado) em um quarto silencioso? Se sua resposta for “nada demais”, você está provavelmente de acordo com muitas pessoas. Em nossas discussões acerca dos vários sistemas encefálicos, descrevemos como os neurônios tornam-se ativos em resposta à entrada de informação sensorial ou à geração de movimento. Técnicas modernas de imageamento são consistentes com essa visão de que, em resposta a necessidades comportamentais, os neurônios tornam-se mais ativos em áreas corticais que processam informações sensorial ou motora em andamento. É razoável imaginarmos que o encéfalo esteja quieto na ausência de processamento ativo. No entanto, quando fazemos um imageamento de todo o encéfalo usando tomografia por emissão de pósitrons (TEP) ou ressonância magnética funcional (IRMf), descobrimos que sua **atividade no estado de repouso** inclui algumas regiões que estão realmente bastante quietas e outras que

estão surpreendentemente ativas. Uma questão importante é o que significa essa atividade em repouso, e se, de fato, significa algo.

A Rede Neural em Modo Padrão do Encéfalo

Estudos de imageamento em seres humanos sugerem que a diferença entre o estado de repouso do encéfalo e a atividade registrada quando uma tarefa está sendo executada pode nos ensinar lições importantes acerca da natureza do encéfalo em repouso e das funções que ele executa. A existência de atividade no estado de repouso não nos permite, por si só, muitas conclusões. É concebível que a atividade no repouso possa variar ao acaso, de momento a momento e de pessoa a pessoa, e ativações associadas a tarefas comportamentais se sobreporiam a essa atividade de fundo. Esse, contudo, não parece ser o caso. Quando uma pessoa realiza uma tarefa comportamental ou de percepção, há uma redução na atividade de certas áreas encefálicas, ao mesmo tempo em que áreas encefálicas relevantes para a tarefa se tornam mais ativas. Uma possibilidade é que tanto as reduções quanto os aumentos na atividade estejam relacionados à tarefa. Por exemplo, se uma pessoa deve realizar uma tarefa visual difícil e ignorar sons irrelevantes, poderíamos esperar que o córtex visual se tornasse mais ativo, e o córtex auditivo, menos ativo.

Duas outras observações sugerem que há algo fundamental e significativo acerca da atividade encefálica no repouso. Primeiro, as áreas que mostram redução na atividade durante uma tarefa em comparação com o estado de repouso são consistentes, independentemente da natureza da tarefa. Aparentemente, as áreas com atividade reduzida durante tarefas comportamentais estão sempre ativas no repouso e tornam-se menos ativas durante *qualquer* tarefa. A Figura 21.1 resume dados de experimentos usando nove tarefas diferentes que envolvem visão, linguagem e memória. As porções em azul e em verde na figura mostram áreas encefálicas nas quais a atividade foi reduzida em comparação ao estado de repouso, quando seres humanos passam a desempenhar qualquer uma das nove tarefas. As mudanças na atividade não parecem estar relacionadas a uma tarefa em particular. Segundo, as mudanças nos padrões de atividade encefálica são consistentes quando comparamos diferentes sujeitos. Essas observações sugerem que o encéfalo possa estar “ocupado” mesmo no estado que chamamos de repouso, que as atividades no repouso são consistentes e que se tornam reduzidas quando uma tarefa é realizada.



◀ FIGURA 21.1

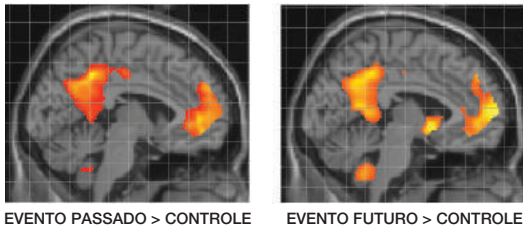
A rede no modo padrão. (a) Dados de nove estudos de imageamento usando TEP envolvendo diferentes tarefas comportamentais foram comparados para gerar essas visões lateral e medial da atividade encefálica. Os encéfalos foram “inflados” usando computadores, de modo que a atividade nos sulcos pudesse ser vista. As áreas encefálicas coloridas em azul e em verde estavam mais ativas durante períodos de repouso do que durante a execução de tarefas comportamentais. (b) Flutuações lentas na atividade encefálica correlacionam-se entre o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado (setas em a). Esses registros de IRMF foram feitos enquanto uma pessoa tranquilamente fixava o olhar em uma pequena cruz em um monitor. (Fonte: Raichle et al., 2007, Fig. 1.)

As áreas encefálicas que apresentam maior atividade durante o estado de repouso do que durante a execução de tarefas comportamentais incluem o córtex pré-frontal medial, o córtex cingulado posterior, o córtex parietal posterior, o hipocampo e o córtex temporal lateral. Juntas, essas áreas recebem a denominação de **rede neural em modo padrão** (do inglês, *default mode network*), ou rede padrão, para indicar que o encéfalo apresenta atividade nesse grupo de áreas interconectadas quando não está engajado em alguma tarefa específica. Alguns cientistas acreditam que essa rede de áreas define um sistema ou um grupo de sistemas interativos, no mesmo sentido em que definimos os sistemas sensorial e motor. Um achado consistente com essa ideia é o forte grau de correlação na atividade encefálica entre componentes da rede no modo padrão. A Figura 21.1b mostra um registro de 5 minutos feito a partir das duas áreas encefálicas (córtex pré-frontal medial e córtex cingulado) indicadas por setas na Figura 21.1a. O sujeito estava deitado em uma máquina de IRMf, sem fazer coisa alguma além de fixar o olhar em uma pequena cruz em um monitor visual. Por razões desconhecidas, houve variações contínuas no sinal do IRMf e houve um grau notável de correlação entre as atividades nas duas áreas distantes uma da outra. Não se sabe se essas variações estão relacionadas ao pensamento, mas elas sugerem coordenação ou interação entre essas áreas encefálicas.

Estabelecer a função da rede no modo padrão é um desafio, pois as áreas encefálicas envolvidas participam em diversas atividades. É tentador considerar a atividade no estado de repouso como uma indicação da vida interna do encéfalo. Quando relaxamos, é comum devanearmos, lembrarmos e imaginarmos coisas, o que é chamado de *cognição espontânea*. Como a rede padrão é desativada durante a execução da maioria das tarefas, é difícil conduzirmos experimentos para examinar sua função. Podemos, contudo, inferir possíveis funções da rede padrão por meio da consideração de seus componentes e as poucas tarefas que os ativam. Como observação inicial, a ausência de áreas sensoriais e motoras primárias nessa rede é consistente com a ideia de que a rede no modo padrão não está primariamente envolvida com a entrada de informação sensorial ou o controle do movimento.

Funções da Rede Neural em Modo Padrão. Várias hipóteses foram levantadas com relação à função da rede no modo padrão. As duas hipóteses que consideraremos aqui são a *hipótese da sentinela* e a *hipótese da atividade mental interna*, ou “*mentação*” (*mentation*). A ideia por trás da hipótese da sentinela é que, mesmo quando estamos em repouso, devemos monitorar (prestar atenção a) nosso ambiente de modo amplo; por sua vez, quando estamos ativos, focamos nossa atenção naquilo em que estamos envolvidos no momento. Se você imaginar nossos ancestrais primitivos vivendo em um mundo em que eram expostos a constantes ameaças, faz sentido que tenhamos evoluído para estar sempre “de vigia”. Um experimento com resultados consistentes com essa ideia demonstrou que reduções na atividade da rede padrão são menores quando uma pessoa muda do estado de repouso para uma tarefa que envolva visão periférica, em comparação às mudanças do estado de repouso para uma tarefa relacionada à visão na fóvea. Talvez a redução seja menor quando a tarefa ativa envolve visão periférica porque, no repouso, sempre monitoramos de forma difusa e ampla o nosso campo visual (assim, há menores mudanças dessa atividade de sentinela para uma tarefa ativa envolvendo visão periférica). Outro estudo relatou que a rede em modo padrão foi ativada em um experimento que exigia que os participantes monitorassem de modo amplo o seu campo visual periférico, buscando um estímulo em localizações ao acaso, mas a rede não era ativada quando os participantes eram instruídos a focalizar uma localização onde determinado estímulo poderia aparecer. Também é relevante para a hipótese da sentinela o caso de um distúrbio raro, conhecido como *simultanagnosia* (um componente da síndrome de Bálint), no qual os pacientes têm campos visuais normais e são capazes de perceber objetos

ELABORAÇÃO DE EVENTOS PASSADOS E FUTUROS



◀ FIGURA 21.2

Ativação da rede no modo padrão. Nas principais condições experimentais utilizadas, os participantes deveriam recordar um evento passado ou imaginar um evento futuro após verem uma palavra-chave (p. ex., vestido). Nas tarefas-controle, os participantes elaboravam uma sentença ou designavam objetos em resposta a uma palavra-chave. Os registros de IRMf mostram maior ativação de componentes similares no córtex cingulado posterior e no córtex pré-frontal medial da rede padrão nas tarefas de memória autobiográfica do que nas tarefas-controle. (Fonte: Addis et al., 2007, Fig. 2.)

individuais, mas são incapazes de integrar informações adquiridas simultaneamente para compreender uma cena complexa. Por exemplo, quando a figura de um animal foi mostrada, um paciente disse: “há uma cabeça redonda que se junta a algo que parece ser um corpo forte; há quatro pernas curtas; não representa coisa alguma para mim; ah, mas também há uma cauda curta e curva, então acho que deve ser um suíno”. Em outras palavras, esse paciente não era capaz de colocar as peças juntas mentalmente, e reconheceu o suíno apenas em função de sua cauda característica. Evidências sugerem que o córtex cingulado posterior, uma parte da rede padrão, possa desempenhar um papel no monitoramento difuso do campo visual para estímulos. Especula-se que essa área encefálica, que é parte da rede operando no modo padrão e está lesionada na simultanagnosia, esteja envolvida nas atividades de sentinela.

A hipótese da atividade mental interna estabelece que a rede no modo padrão seja a base do pensamento e da recordação, o tipo de devaneio que fazemos enquanto estamos sentados e quietos. Em um experimento que sugere essa hipótese, imagens da atividade encefálica foram obtidas enquanto os participantes recordavam silenciosamente eventos ocorridos anteriormente em suas vidas ou enquanto imaginavam um evento que lhes poderia ocorrer no futuro. Por exemplo, “lembre-se de um evento que ocorreu na última semana” ou “imagine um evento que poderá ocorrer nos próximos 5 a 20 anos”. A atividade encefálica registrada nessas tarefas envolvendo memória autobiográfica é contrastada com a atividade registrada em tarefas-controle, que envolve a simples utilização de fatos, e não evocar e pensar em informação autobiográfica. Em uma tarefa-controle, os participantes constroem uma sentença usando uma palavra-chave, e em outra, eles imaginam objetos maiores e menores que um dado objeto designado por uma palavra-chave. Nas tarefas de memória, o hipocampo e as áreas neocorticais da rede padrão tornam-se mais ativos; nas tarefas-controle, essas áreas encefálicas não são ativadas. A hipótese é de que as tarefas de memória ativam o encéfalo de modo similar ao que ocorre quando um sujeito devaneia acerca de sua vida, de modo distinto do uso estruturado dos fatos nas tarefas-controle. A Figura 21.2 mostra que a evocação de eventos passados e a imaginação de novos eventos ativam regiões similares no córtex pré-frontal medial e no córtex cingulado posterior.

Embora nem todos os cientistas concordem com a definição de uma rede no modo padrão, evidências consideráveis sugerem que certos componentes do encéfalo estejam mais ocupados enquanto descansamos e que eles fazem coisas diferentes em relação ao que fazem as áreas encefálicas acionadas durante tarefas ativas. A hipótese geral é que, quando a situação requer um envolvimento ativo em uma tarefa motora ou de percepção, nós mudamos nosso modo de operação das atividades de sentinela e da atividade mental interna (alta atividade da rede padrão) para o processamento focado das entradas sensoriais (baixa atividade da rede padrão e aumento na atividade sensorial motora). O estudo das funções do encéfalo em repouso é desafiador, pois tarefas experimentais comuns (“faça isso”, “olhe aquilo”) “desligam” as áreas em estudo. Algo que parece estar claro é que a transição de atividade encefálica na rede em modo padrão em repouso para o processamento sensorial em tarefas ativas envolve uma mudança no foco da atenção – nosso próximo tópico de estudo.

ATENÇÃO

Imagine-se em uma festa muito movimentada, com música alta e as conversas de centenas de pessoas. Embora você esteja sendo bombardeado por sons a partir de todas as direções, de certo modo você é capaz de concentrar-se na conversação que está tendo, ao passo que ignora a maior parte das demais conversas e do barulho. Você está *prestando atenção* a uma única conversação. Às suas costas, você ouve alguém mencionar seu nome e decide escutar discretamente. Sem voltar-se, você começa a focar sua atenção nessa outra conversação para descobrir o que estão falando de você. Essa experiência comum de filtrar os sinais de entrada auditivos, chamada de *efeito coquetel*, é um exemplo da atenção que usamos dentro e através de modalidades sensoriais. Aqui, enfocaremos nosso estudo na atenção visual, pois suas funções comportamentais e neurais foram estudadas em detalhes.

Estudos abordando a atenção frequentemente a descrevem como um recurso limitado, um afunilamento do processamento visual. É comum utilizar o termo “atenção seletiva” para enfatizar seu direcionamento a objetos selecionados, diferentemente do alerta generalizado, que não é seletivo. Por uma questão de brevidade, utilizaremos o termo “atenção”, mas esse termo deve ser tomado como significando atenção seletiva. A limitação que a atenção coloca no processamento encefálico é provavelmente algo bom; pode-se apenas imaginar quão atarantados ficaríamos se focalizássemos simultaneamente cada porção de nosso ambiente visual, cada som, cada odor. A capacidade limitada da atenção provavelmente explica por que acidentes de trânsito são muito mais comuns enquanto as pessoas estão escrevendo mensagens ou falando ao celular. Como veremos, a atenção tem significativos efeitos na velocidade e na precisão das ações comportamentais. Embora não seja simplesmente um problema de atenção, o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade demonstra quão críticos são os mecanismos da atenção (Quadro 21.1).

Nossa vida diária sugere que a atenção pode ser direcionada de duas maneiras. Suponha que você esteja caminhando por um gramado, onde entre aquela imensidade verde está uma única flor de dente-de-leão, de um amarelo brilhante. A sua atenção pode ser automaticamente desviada para o dente-de-leão, pois a cor se destaca sobre aquele fundo verde. Dizemos que o dente-de-leão “chamou sua atenção”. Certas características visuais, como uma cor diferente, um movimento ou uma luz que pisca, chamam automaticamente nossa atenção (Figura 21.3). Isso é denominado **atenção exógena** ou **atenção de baixo para cima**, pois o estímulo atrai nossa atenção sem qualquer consideração cognitiva. Um processo como esse possivelmente seja usado por muitos animais para detectar e fugir rapidamente de predadores. Já no caso da **atenção endógena**, também chamada **atenção de cima para baixo**, a atenção é direcionada pelo encéfalo de modo deliberado para algum objeto ou lugar, o que funciona como um objetivo comportamental. Você poderia estar folheando este livro, procurando por determinado trecho que você sabe estar no canto superior direito de uma página. A busca é facilitada pelo direcionamento da atenção especificamente para o canto da página.

Consequências Comportamentais da Atenção

Na maioria das situações em que queremos escrutinar visualmente algo, movemos nossos olhos de modo que o objeto de interesse é projetado na fóvea de cada olho. Implícito nesse comportamento está o fato de que, na maior parte do tempo, prestamos atenção ao objeto que estamos olhando. É possível, contudo, deslocar a atenção para objetos projetados em partes da retina fora da fóvea; esse fenômeno de “olhar com o canto do olho” é chamado de *atenção disfarçada*,



QUADRO 21.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Éa última aula do ano e você falha miseravelmente em sua tentativa de focalizar a atenção no professor, enquanto olha para a grama verde e as árvores através da janela. De vez em quando, todos temos dificuldade em nos concentrar no trabalho, sentarmos quietos e resistimos à vontade de fazer outras coisas. No entanto, para milhões de pessoas, a síndrome que acabou sendo chamada de **transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)** interfere séria e rotineiramente na capacidade dessas pessoas de realizar tarefas.

As três características comumente associadas ao TDAH são desatenção, hiperatividade e impulsividade. Crianças normalmente apresentam essas três características em maior grau que adultos, mas, se esses comportamentos são muito pronunciados, pode ser diagnosticado o TDAH. Estimativas são que entre 5 a 10% das crianças em idade escolar em todo o mundo apresentem TDAH, e o transtorno interfere em seu desempenho escolar e na interação com os colegas. Estudos de coorte mostram que muitas pessoas diagnosticadas com TDAH continuam a exibir alguns sintomas quando adultos.

Não sabemos o que causa o TDAH, mas há alguns pontos relacionados que são conhecidos. Por exemplo, foi relatado que, em esquadrinhações do encéfalo usando IRM, diversas estruturas encefálicas, incluindo o córtex pré-frontal e os núcleos da base, são menores em crianças com TDAH. Não se sabe se essas diferenças são significativas para o comportamento e, além disso, elas não são confiáveis o suficiente para serem usadas como base para o diagnóstico desse transtorno. Contudo, o possível envolvimento dessas estruturas é intrigante, pois há muito tempo elas têm sido im-

plicadas na regulação e no planejamento do comportamento. Você deve se lembrar do caso de Phineas Gage, descrito no Quadro 18.2, no Capítulo 18, que apresentava grande dificuldade em fazer e executar seus planos após ter sofrido uma grave lesão no córtex pré-frontal.

Muitas evidências sugerem que a hereditariedade tenha um papel significativo na TDAH. Crianças de pais com TDAH são mais propensas a desenvolvê-la do que crianças de pais sem o transtorno, e uma criança é muito mais propensa a ter TDAH se seu gêmeo idêntico também for afetado. Fatores não genéticos, como lesões encefálicas e nascimento prematuro, também podem estar envolvidos. Muitos genes relacionados à função dos neurônios dopaminérgicos têm sido descritos como estando anormais em pessoas com TDAH. Isso inclui o gene para o receptor dopaminérgico D4, o gene do receptor dopaminérgico D2 e o gene do transportador de dopamina. Vimos em diversos capítulos anteriores o quão importante é a transmissão dopaminérgica para uma variedade de comportamentos, sendo, hoje, um desafio esclarecer o envolvimento da dopamina no TDAH.

Hoje, o tratamento mais comum para o TDAH, além da terapia comportamental, é o uso de psicoestimulantes, como a ritalina. A ritalina é um estimulante leve do sistema nervoso central, semelhante às anfetaminas. Ela também inibe o transportador de dopamina, aumentando o efeito pós-sináptico desse neurotransmissor. Em muitas crianças, a ritalina diminui a impulsividade e a desatenção com sucesso, apesar de ainda existirem dúvidas quanto à segurança do seu uso prolongado.

pois nosso olhar não revela para que lado nossa atenção está desviada. Seja na fóvea ou em uma porção mais periférica da retina, focar a atenção em um objeto acentua o processamento visual daquela localização de diferentes modos. Duas formas que consideraremos aqui são a estimulação da sensibilidade visual e a redução do tempo de reação.

A Atenção Estimula a Sensibilidade Visual. A Figura 21.4 mostra um experimento que estuda os efeitos do direcionamento da atenção visual para diferentes locais. A observadora fixava sua atenção em um ponto central, e sua



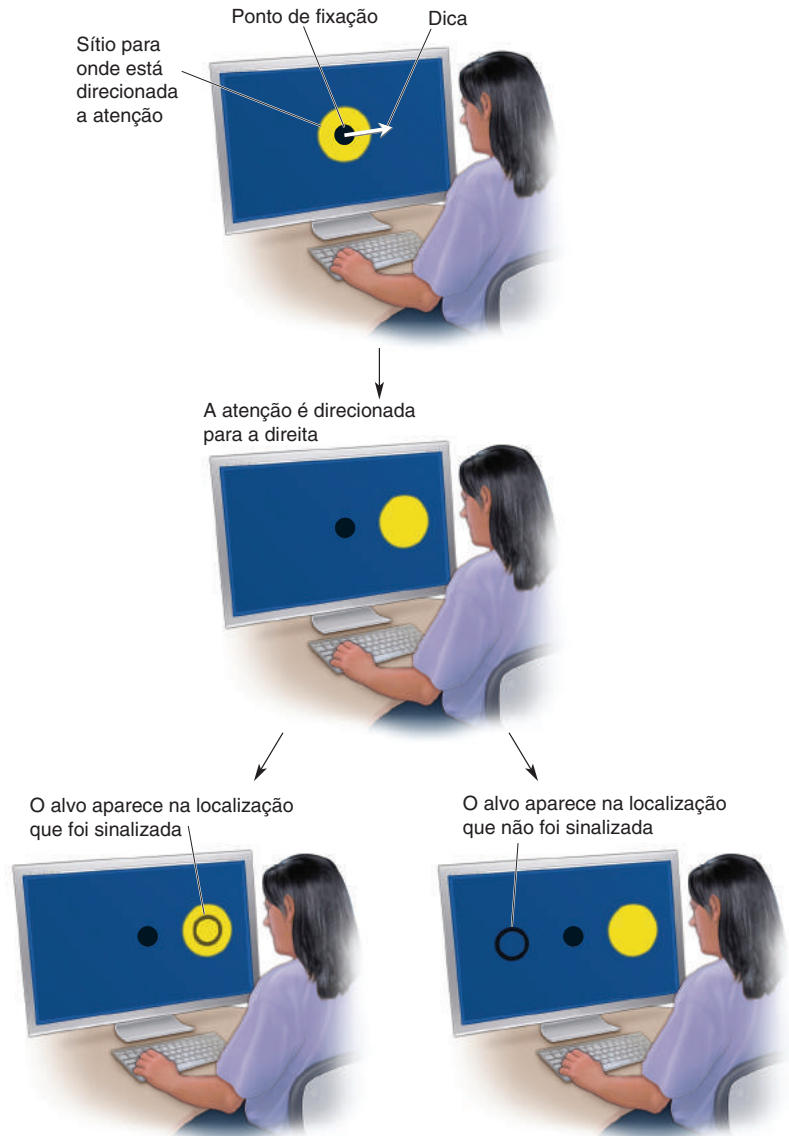
◀ **FIGURA 21.3**

Destacando-se visualmente. Uma diferença saliente na cor chama nossa atenção automaticamente. Pode levar certo tempo para notarmos as faces dos homens vestindo vermelho. (Fonte: cortesia do fotógrafo Steve McCurry, Magnum Photos.)

► FIGURA 21.4

Um experimento para medir o efeito da atenção na detecção visual.

Enquanto uma observadora mantém uma fixação contínua, uma dica visual direciona sua atenção para um determinado lado da tela do computador. Em cada tentativa, a observadora indica se o alvo circular pode ser visto em um ou outro lado da tela.



tarefa era dizer se um estímulo-alvo havia aparecido em um sítio à esquerda do ponto de fixação, à direita, ou se não aparecera. A tarefa era difícil, uma vez que o alvo apresentado era pequeno e aparecia muito brevemente. O experimento incluiu diversos procedimentos especiais para a identificação dos efeitos da atenção. Cada teste iniciava com a apresentação de um estímulo que funcionava como uma dica, no ponto de fixação. Essa dica era um sinal de mais (+), uma seta apontando para a esquerda ou uma seta apontando para a direita. Após o estímulo-dica ser apagado, seguia-se um período variável de tempo, durante o qual apenas o ponto de fixação era observado. Em metade dos testes, não havia estímulos posteriores e, na outra metade, um pequeno círculo era mostrado durante 15 ms, ou à esquerda ou à direita.

Um elemento-chave do experimento é que a dica era utilizada para direcionar a atenção. Se a dica central fosse um sinal de mais, era igualmente provável que um pequeno círculo apareceria à esquerda ou à direita. O sinal de mais era, portanto, uma “dica neutra”. Se a dica era uma seta para a esquerda, era quatro vezes mais provável que o sinal-alvo aparecesse à esquerda, e não à direita. Se a dica era uma seta para a direita, era quatro vezes mais provável que o sinal

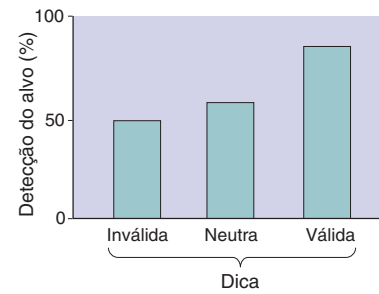
aparecesse à direita, e não à esquerda. Se o alvo aparecesse no lado indicado, a dica era “válida”; a dica era “inválida” se apontasse para longe do local onde o sinal apareceria. A observadora deveria manter seus olhos direcionados para a frente, mas, para obter mais respostas corretas na difícil tarefa de detectar os alvos circulares que piscavam brevemente, seria vantajoso utilizar as dicas. Por exemplo, se a dica era uma seta para a direita, seria interessante tentar de modo disfarçado prestar mais atenção à porção à direita do que à esquerda.

Para cada participante do experimento, os dados coletados consistiam na porcentagem de vezes em que o estímulo-alvo era detectado corretamente. Uma vez que o círculo (estímulo-alvo) não aparecia na metade dos testes, os observadores não podiam ter uma alta porcentagem apenas “chutando” (p. ex., dizendo sempre que o alvo apareceria onde a seta apontasse). Nas tentativas em que a dica central era um sinal de mais, os observadores detectavam o estímulo em cerca de 60% das tentativas em que o estímulo-alvo era apresentado. Quando a dica era uma seta para a direita, os observadores detectaram o estímulo-alvo à direita em 80% das vezes em que o mesmo aparecia. No entanto, quando a dica apontava para a direita e o estímulo-alvo aparecia à esquerda, os observadores o detectaram em apenas 50% das tentativas. Quando as setas apontavam para a esquerda, os resultados eram semelhantes. Esses resultados estão resumidos na Figura 21.5.

O que significam esses dados? Para responder a essa pergunta, devemos imaginar o que a observadora estava fazendo. Evidentemente, a expectativa da observadora, com base nas dicas, influenciou a sua capacidade de detectar os círculos-alvo subsequentes. Parece que as setas (dicas) levaram a observadora a deslocar sua atenção para o lado para onde elas apontavam, apesar de os olhos não se moverem. Presume-se que esse deslocamento não aparente da atenção facilitava a detecção dos sinais que apareciam na tela, em comparação a testes em que a dica era apenas um sinal de mais. Por sua vez, a observadora era menos sensível à detecção dos círculos-alvo quando estes apareciam do lado oposto àquele para o qual a seta apontava. Com base nesses resultados e nos resultados de muitos outros experimentos similares, nossa primeira conclusão acerca dos efeitos comportamentais da atenção é que ela aumenta nossa sensibilidade visual, facilitando a detecção de imagens. Essa é provavelmente uma das razões pelas quais somos capazes de ouvir alguém falando no meio de muitas outras conversas, quando dirigimos a essa pessoa a nossa atenção.

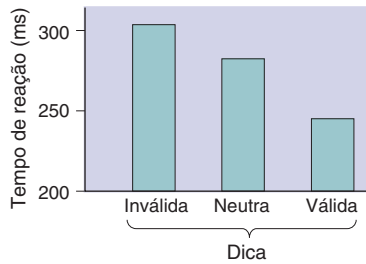
A Atenção Acelera o Tempo de Reação. Utilizando uma técnica experimental similar àquela descrita acima, foi demonstrado que a atenção aumenta a velocidade de nossas reações a eventos sensoriais. Em um experimento comum, um observador fixava o olhar em um ponto central de uma tela de computador, e estímulos-alvo apareciam tanto à esquerda quanto à direita desse ponto. Nesse experimento, porém, pedia-se que o observador esperasse até perceber o estímulo em qualquer um dos lados e, então, pressionasse um botão. Media-se o tempo decorrido para o observador reagir à apresentação de um estímulo e pressionar o botão. Também havia um estímulo-dica (um sinal de mais ou uma seta para a direita ou para a esquerda) que precedia o estímulo-alvo. As setas indicavam o lado no qual era mais provável aparecer o estímulo, ao passo que o sinal de mais significava que havia a mesma probabilidade de o estímulo aparecer em qualquer um dos lados.

Os resultados desse experimento demonstraram que os tempos de reação do observador são influenciados pelo lado para o qual a dica direcionava sua atenção. Quando a dica era um sinal de mais, o observador levava de 250 a 300 ms para pressionar o botão. Quando a seta indicava corretamente o sítio em que o alvo ia aparecer (p. ex., seta para direita, alvo à direita), os tempos de reação eram 20 a 30 ms mais rápidos. Por sua vez, quando a seta apontava para um lado, e o alvo aparecia no lado oposto, o observador levava 20 a 30 ms a mais para reagir



▲ FIGURA 21.5

O efeito da dica na detecção de alvos. A detecção de um alvo visual é facilitada se a localização do estímulo-alvo a ser apresentado é sugerida por uma dica válida. O desempenho ao receber uma dica inválida é pior do que o desempenho com uma dica neutra, que não dá indicação de onde o alvo aparecerá.



▲ FIGURA 21.6

O efeito da dica no tempo de reação.

Nas sessões utilizando dicas neutras, um sinal de mais não representa qualquer indicação da localização provável do alvo. Em tentativas em que são usadas dicas válidas, a ponta da seta indica uma localização onde o alvo aparecerá posteriormente, acelerando o tempo de reação aos alvos. Quando a dica é inválida, apontando na direção oposta ao sítio de aparecimento do alvo, a velocidade de reação é mais lenta. (Fonte: adaptada de Posner, Snyder e Davidson, 1980, Figura 1.)

ao sinal e pressionar o botão. O tempo de reação inclui o tempo para a transdução no sistema visual, tempo para o processamento visual, tempo para tomar a decisão, tempo para codificar o movimento do dedo e tempo para pressionar o botão. Ainda assim, havia um pequeno, porém significativo, efeito do direcionamento da atenção pela seta (Figura 21.6). Se assumirmos que a atenção para objetos visuais não apresenta um efeito direto na transdução visual ou na codificação motora, ficamos com a hipótese de que a atenção pode alterar a velocidade do processamento visual ou o tempo de tomada de decisão para pressionar o botão. Um exemplo observado em nossa experiência diária enfatiza as implicações comportamentais de um retardo no tempo de reação devido à atenção: se você está dirigindo um carro a 96 km/h e sua atenção está dirigida a algo que não a estrada, um retardo de 30 ms se traduz em acionar os freios cerca de 7,6 m à frente na estrada, talvez muito tarde para evitar atingir um carro ou uma pessoa.

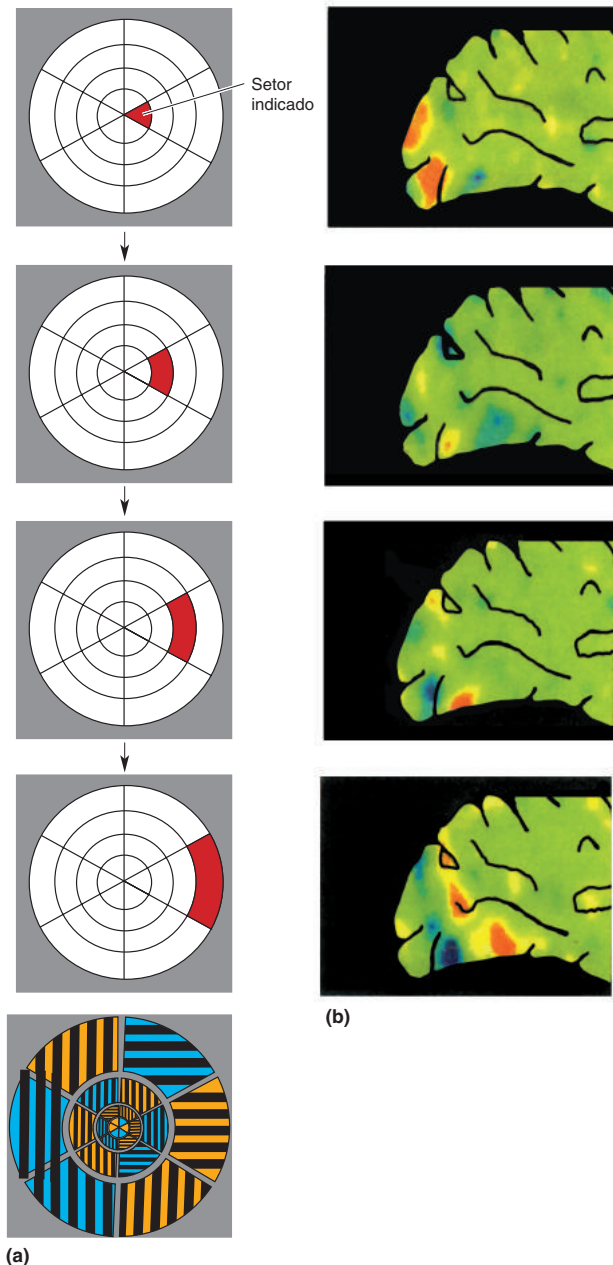
Efeitos Fisiológicos da Atenção

O que está acontecendo em nosso encéfalo quando deslocamos nossa atenção para algo? Por exemplo, nos estudos comportamentais que discutimos, o desempenho de um sujeito é aprimorado porque a atividade neural em determinada área encefálica é “melhor” de algum modo? Enquanto é plausível que a atenção seja estritamente um processo cognitivo de alto nível, experimentos demonstram que os efeitos da atenção podem ser observados em numerosas áreas sensoriais, desde o núcleo geniculado lateral (NGL) a áreas corticais visuais nos lobos parietal e temporal. Observaremos, inicialmente, estudos de imageamento em encéfalos de seres humanos, mostrando que a atividade cerebral muda quando a atenção é dirigida para um estímulo, e consideraremos a seguir estudos em animais que revelam os efeitos da atenção em neurônios individuais. Esses experimentos mostram as consequências de alocação da atenção a uma localização ou característica.

Imageamento Usando IRM Funcional da Atenção Humana à Localização. Uma observação-chave feita nos estudos comportamentais da atenção é que aumentos na detecção e no tempo de reação são seletivos para a localização espacial. Quando sabemos onde é mais provável aparecer um estímulo, direcionamos nossa atenção para lá e processamos a informação sensorial com maiores sensibilidade e velocidade. Uma analogia comum é que exista um **holofote para a atenção**, que se move para iluminar objetos de especial interesse ou significado. Experimentos usando IRMf do encéfalo humano sugerem que possa haver alterações seletivas na atividade encefálica, associadas a deslocamentos espaciais da atenção.

Em um experimento, os participantes posicionados na máquina de IRMf viam um estímulo consistindo de um mosaico de linhas coloridas, arranjadas em 24 setores, como mostrado na parte inferior da Figura 21.7a. Os painéis superiores na Figura 21.7a mostram uma sequência de quatro setores, movendo-se para fora do ponto de fixação ao qual um participante teve a atenção dirigida. A localização do setor indicado muda a cada 10 segundos. Durante o período de 10 segundos, a cor e a orientação dos segmentos de linhas em todos os setores mudavam a cada 2 segundos. Cada vez que o segmento linear mudava, a tarefa do sujeito era pressionar um botão caso as linhas fossem azuis e horizontais ou cor de laranja e verticais, e um segundo botão se as linhas fossem azuis e verticais ou cor de laranja e horizontais. A razão para propor aos participantes realizar essa tarefa era forçá-los a prestar atenção a um determinado setor do estímulo e ignorar o resto. Lembra-se que os sujeitos sempre mantinham o olhar fixado no centro do estímulo.

O aspecto fascinante desse experimento é o que ocorre quando muda o local do setor onde a atenção está fixada. A Figura 21.7b mostra a atividade encefálica registrada com a atenção direcionada a quatro setores, a distâncias cada vez maiores em relação ao ponto de fixação. Observe como as áreas onde há atividade encefálica aumentada (em vermelho e amarelo) movem-se para fora do

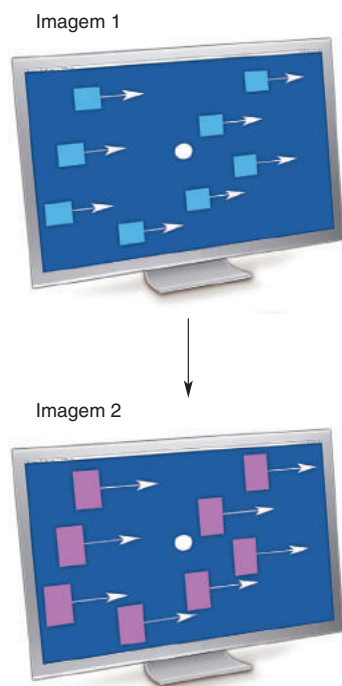


◀ FIGURA 21.7

O holofote da atenção. (a) O estímulo (parte inferior) consistia de fragmentos de linhas verticais e horizontais em azul e em cor de laranja, arranjadas em 24 setores, que irradiavam a partir do ponto central de fixação. A orientação e a cor de cada setor mudavam ao acaso a cada 2 segundos. A partir da parte superior para a parte inferior, os quatro padrões indicam em vermelho uma sequência de quatro setores, aos quais o participante deveria direcionar a atenção. (b) Sobrepostas sobre uma imagem esquemática do encéfalo, áreas em vermelho e amarelo mostram localizações de aumento na atividade encefálica associada à atenção ao setor à esquerda em (a). Conforme a atenção era direcionada da visão central para uma visão mais periférica, o aumento na atividade cortical movia-se para fora do polo do lobo occipital. (Fonte: cortesia de J. A. Brefczynski e E. A. DeYoe.)

polo occipital à medida que os setores aos quais a atenção está direcionada se movem para fora da fóvea. O padrão de atividade encefálica desloca-se retinotopicamente, apesar de os estímulos visuais serem os mesmos, não importando para qual setor a atenção está voltada. A hipótese é que essas imagens mostram o efeito neural do “holofote” da atenção se movimentando para diferentes locais.

Imageamento por TEP da Atenção Humana a Características. Os achados com IRMf relatados anteriormente parecem consistentes com a observação comportamental de que a atenção visual pode ser direcionada independentemente da posição dos olhos. Entretanto, a atenção envolve mais do que apenas a localização. Imagine-se caminhando em uma calçada lotada de uma cidade no inverno, procurando por alguém. Todos estão embrulhados em casacos pesados, mas você sabe que seu amigo está usando um chapéu vermelho. Ao “focar” mentalmente na cor vermelha, torna-se muito mais fácil achar seu amigo. Evidentemente, somos



▲ FIGURA 21.8

Estímulos utilizados para o participante determinar se duas imagens são iguais ou diferentes no experimento em que é realizado o imageamento por TEP. O observador vê a imagem 1, seguida pela imagem 2. Os elementos movendo-se nos estímulos podem mudar em formato, cor ou velocidade de movimento quando a imagem 1 é comparada à imagem 2. O observador responde indicando se os estímulos nas duas imagens são iguais ou diferentes.

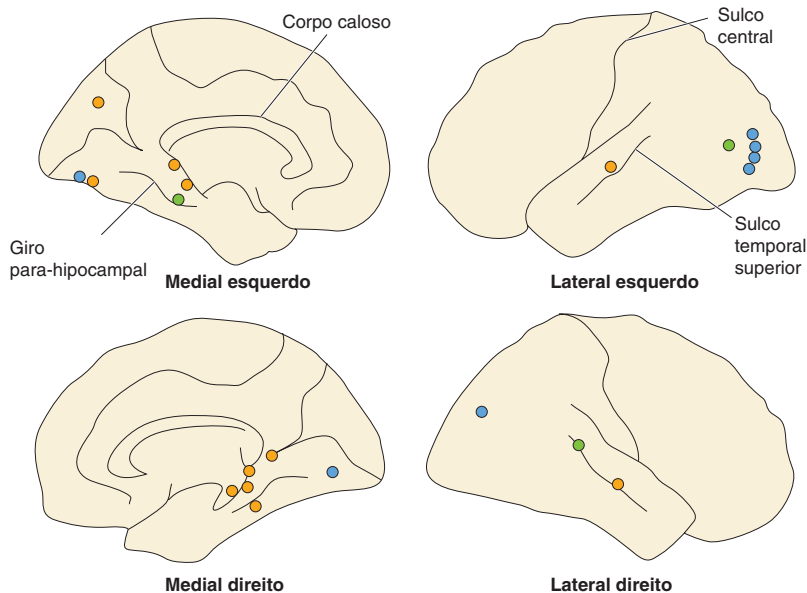
capazes de prestar especial atenção para certos detalhes visuais, como a cor, de forma a melhorar nosso desempenho. Será que existe algum correlato dessa atenção para certas características na atividade encefálica? A resposta veio a partir de estudos usando imageamento por TEP em seres humanos.

Steven Petersen e colaboradores, da Universidade de Washington, utilizaram imageamento por TEP enquanto os sujeitos que participavam do experimento realizavam uma tarefa de discriminação entre imagens iguais e diferentes (Figura 21.8). Uma imagem aparecia em uma tela de computador durante aproximadamente meio segundo; após um determinado intervalo, outra imagem aparecia. Cada imagem era composta de pequenos elementos que podiam variar em forma, cor e velocidade de movimento. A tarefa do observador era indicar se duas imagens sucessivas eram iguais ou diferentes. Para isolar o efeito da atenção, realizavam-se duas versões do experimento. Em experimentos de *atenção seletiva*, os participantes eram instruídos a prestar atenção a apenas uma das características (formato, cor ou velocidade) e eles indicavam se tal característica era a mesma ou era diferente em duas imagens. Em experimentos com *atenção dividida*, os participantes monitoravam simultaneamente todas as características e seus julgamentos (se as figuras eram iguais ou diferentes) eram baseados em mudanças em qualquer característica. Os pesquisadores, então, subtraíam as respostas de atenção dividida das respostas de atenção seletiva para obter uma imagem de modificação na atividade encefálica associada à atenção a somente um aspecto.

A Figura 21.9 ilustra os resultados. Diferentes áreas do córtex apresentavam atividade aumentada quando diferentes aspectos dos estímulos estavam sendo discriminados. Por exemplo, enquanto o córtex occipital ventromedial era afetado por tarefas de discriminação envolvendo atenção para a cor (pontos em azul) e para o formato (pontos em cor de laranja), ele não era afetado na tarefa de discriminação de velocidade (pontos em verde). Ao contrário, áreas no córtex parietal eram influenciadas em tarefas envolvendo atenção ao movimento, mas não por outras tarefas. Não é possível saber com certeza quais áreas corticais eram ativadas nesses experimentos, mas áreas com maior atividade nas tarefas de cor e de forma devem corresponder às áreas V4 e IT e outras áreas corticais visuais no lobo temporal. A área mais ativada ao desempenhar a tarefa de atenção ao movimento fica próxima à área MT. Esses efeitos da atenção a diferentes aspectos são, em parte, consistentes com

► FIGURA 21.9

Efeitos da atenção visual específica para determinadas características. Em estudos de atenção seletiva em relação à atenção dividida, a figura mostra onde a atividade encefálica, em imagens por TEP, era maior, conforme indicado pelos símbolos. A atenção seletiva estava associada a um aumento na atividade em diferentes áreas encefálicas quando a atenção era direcionada à velocidade (em verde), à cor (em azul) ou ao formato (em cor de laranja). (Fonte: adaptada de Corbetta et al., 1990, Fig. 2.)



as propriedades de sintonização dos neurônios em áreas visuais extraestriais, discutidas no Capítulo 10.

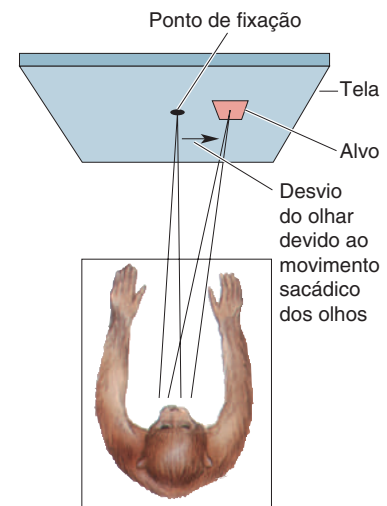
Os pontos mais importantes para observarmos nesses e em outros estudos de imageamento encefálico são que numerosas áreas encefálicas parecem ser afetadas pela atenção e que determinadas áreas dependem da natureza da tarefa comportamental realizada. Agora, examinaremos duas dessas áreas em detalhes e veremos como os estudos em macacos ativos têm ajudado a esclarecer os efeitos neurais da atenção.

A Atenção Acentua as Respostas de Neurônios no Córtex Parietal.

Os estudos de percepção discutidos acima mostram que a atenção pode ser deslocada independentemente da posição dos olhos. O que, porém, ocorre normalmente quando você move seus olhos para investigar seu ambiente? Digamos que você está examinando um objeto cuja imagem está em sua fóvea, quando uma luz brilhante aparece brevemente em seu campo visual periférico. O que acontece com sua atenção antes, durante e após você fazer um movimento sacádico dos olhos na direção da luz? Estudos comportamentais mostram que desvios na atenção podem ocorrer em cerca de 50 ms, ao passo que os movimentos sacádicos levam cerca de 200 ms. Parece que a atenção inicialmente focada na fóvea desloca-se para a retina periférica e é seguida pelo movimento sacádico.

A suposição de que a atenção pode ser deslocada para outra posição antes do movimento dos olhos levou a um experimento realizado pelos neurofisiologistas Robert Wurtz, Michael Goldberg e David Robinson nos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (National Institutes of Health). Eles fizeram registros a partir de diversas áreas encefálicas em macacos para determinar se o deslocamento da atenção está associado a alterações na atividade neural. Devido à forte relação entre a atenção e os movimentos dos olhos, a investigação começou com partes do encéfalo envolvidas na geração das sacadas.

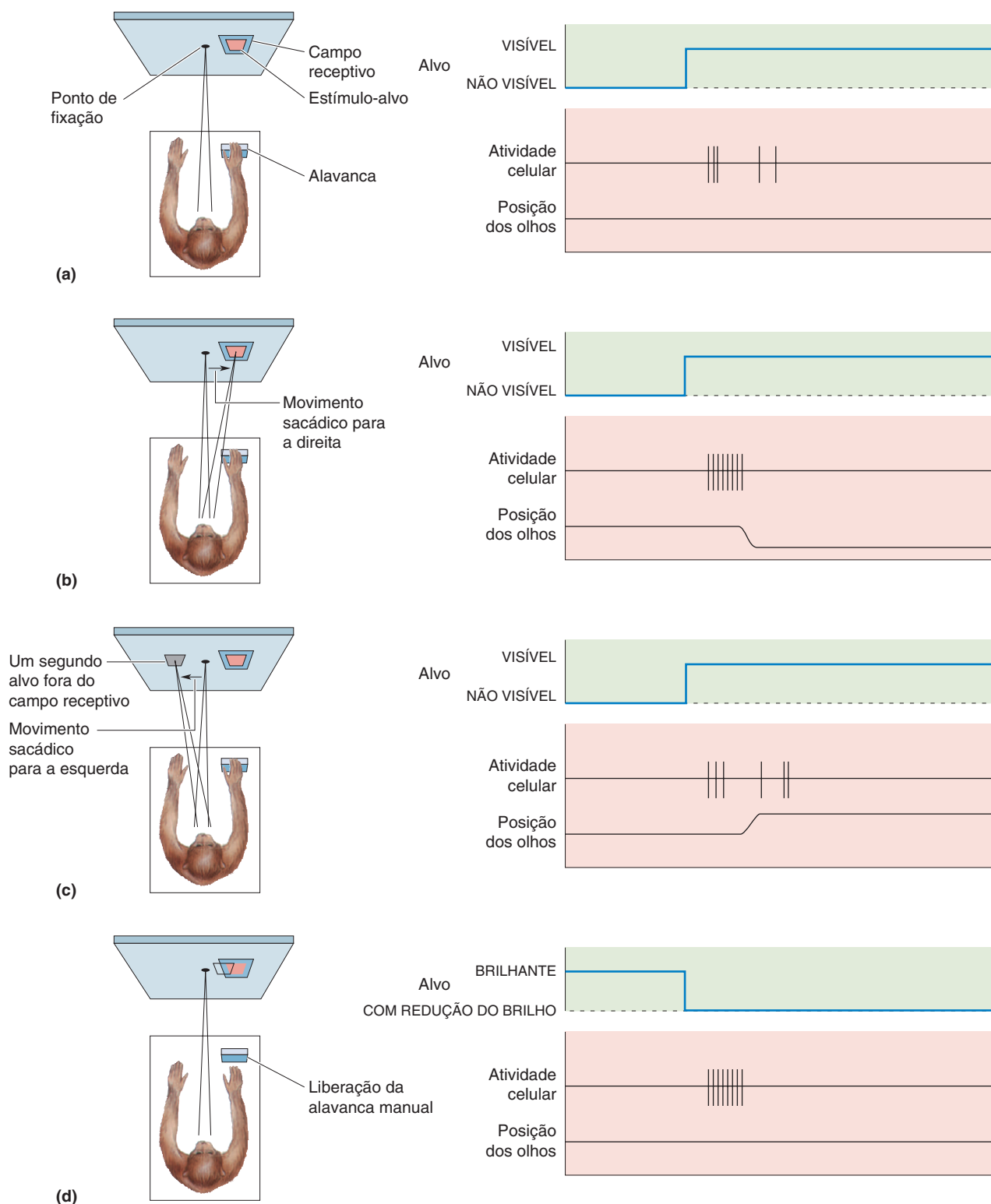
Os pesquisadores registraram a atividade de neurônios no córtex parietal posterior de macacos enquanto os animais desempenhavam uma tarefa comportamental simples (Figura 21.10). Acredita-se que essa área cortical esteja envolvida no direcionamento dos movimentos dos olhos, em parte porque sua estimulação elétrica evoca movimentos sacádicos. No experimento, um macaco fixava um ponto em um monitor de um computador e um estímulo piscava brevemente sobre a parte periférica da retina, na localização do campo receptivo sob estudo. O macaco era instruído a manter o olhar fixo no ponto inicial ou a realizar um movimento sacádico em direção ao estímulo que havia aparecido brevemente. Em qualquer um dos casos, o neurônio parietal era excitado pelo estímulo que piscava em seu campo receptivo (Figura 21.11a). A observação que torna importante esse experimento é que a resposta ao estímulo que piscava era significativamente aumentada quando o animal fazia o movimento sacádico para colocar o estímulo sobre a fóvea, em comparação às avaliações em que o macaco mantinha o olhar fixo na localização inicial (Figura 21.11b). Lembre-se que o estímulo é o mesmo em ambos os casos. O efeito facilitador foi observado apenas quando um movimento sacádico em direção à localização do estímulo no campo receptivo era realizado, e não se o movimento sacádico era feito em outras direções e ocorria mesmo se o movimento sacádico fosse feito após o neurônio responder ao estímulo-alvo. Isso sugere que a atenção é deslocada para o final do movimento sacádico planejado mesmo antes de os olhos se moverem, e apenas neurônios com campos receptivos naquela localização apresentam facilitação das respostas pelo deslocamento da atenção que precede a sacada (Figura 21.11c). Uma segunda interpretação que deve ser considerada é que a acentuação da resposta poderia ser um sinal pré-motor relacionado à codificação do subsequente movimento ocular, assim como neurônios no córtex motor disparam antes do movimento das mãos. Para investigar



▲ FIGURA 21.10

Uma tarefa comportamental para direcionar a atenção de um macaco.

Enquanto registros são feitos a partir do córtex parietal posterior, o macaco fixa o olhar em um ponto em uma tela de computador. Quando aparece um alvo periférico (normalmente no campo receptivo de um neurônio), o animal faz um movimento sacádico dos olhos em direção ao alvo. (Fonte: adaptada de Wurtz, Goldberg e Robinson, 1982, p. 128.)



▲ FIGURA 21.11

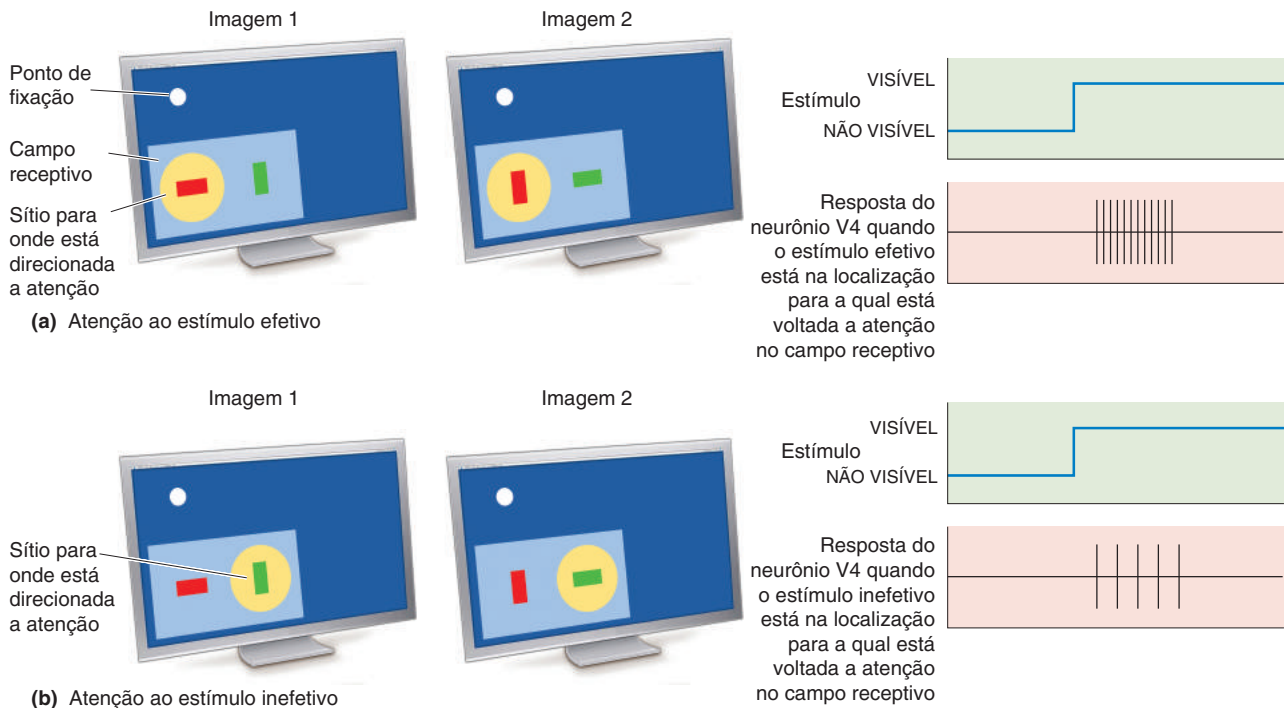
O efeito da atenção sobre a resposta de um neurônio no córtex parietal posterior. (a) Um neurônio no córtex parietal posterior responde a um estímulo-alvo em seu campo receptivo. (b) A resposta é aumentada se o aparecimento do alvo é seguido de um movimento sacádico rumo ao alvo. (c) O efeito facilitador é espacialmente seletivo, pois não é observado se a sacada é feita para um estímulo que não esteja no campo receptivo. (d) O aumento também é observado quando a tarefa requer que o animal libere uma alavanca manual quando o estímulo periférico apresenta uma redução de brilho. (Fonte: adaptada de Wurtz, Goldberg e Robinson, 1982, p. 128.)

essa possibilidade, os pesquisadores realizaram uma variação do experimento, na qual o animal movia a mão, em vez dos olhos, para indicar a localização do estímulo que piscava na periferia (Figura 21.11d). Mesmo sem a sacada, houve uma facilitação da resposta ao alvo no campo receptivo, sugerindo que a resposta aumentada não seria um sinal pré-motor, e sim um resultado de um deslocamento da atenção, necessário para desempenhar com acurácia a tarefa.

É fácil vermos como a facilitação da resposta, do tipo observado no córtex parietal posterior, poderia estar envolvida nos benefícios comportamentais da atenção, discutidos anteriormente. Se a atenção, atraída para um ponto do campo visual por um estímulo, aumenta a resposta a outros estímulos próximos àquele ponto, isso poderia explicar o aumento espacialmente seletivo na capacidade de detectar um alvo. Do mesmo modo, essa resposta aumentada poderia levar a um processamento visual mais rápido e, por fim, a tempos de reação mais rápidos, como vemos nos experimentos de percepção.

A Atenção Focaliza Campos Receptivos na Área V4. Em uma série fascinante de experimentos, Robert Desimone e colaboradores, então no Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (National Institute of Mental Health), mostraram efeitos surpreendentemente específicos da atenção sobre os campos receptivos de neurônios na área V4 do córtex visual. Em um experimento, macacos realizaram a tarefa de discriminação igual-diferente com pares de estímulos dentro dos campos receptivos de neurônios V4. Como exemplo, suponha que uma determinada célula de V4 tenha respondido fortemente a barras verticais e horizontais de luz vermelha em seu campo receptivo, mas não tenha respondido a barras verdes, horizontais ou verticais. Então, as barras vermelhas foram estímulos “efetivos”, ao passo que as barras verdes foram estímulos “inefetivos”. Enquanto o macaco olhava para o ponto de fixação, dois estímulos (cada um deles efetivo ou inefetivo) eram exibidos brevemente em diferentes sítios no campo receptivo, e, após certo intervalo de tempo, outros dois estímulos apareciam nos mesmos sítios. Em uma sessão experimental, o animal era instruído a tomar suas decisões entre “igual” e “diferente” examinando os estímulos sucessivos em um dos dois locais dentro do campo receptivo. Em outras palavras, para realizar a tarefa, o animal devia prestar atenção em um sítio do campo receptivo, mas não no outro. Com a mão, o animal empurrava uma alavanca para um lado se os estímulos sucessivos no sítio de atenção fossem os mesmos, e para o lado contrário se os estímulos fossem diferentes.

Consideremos o que ocorria em um teste quando estímulos efetivos apareciam nos sítios onde estava o foco da atenção, ao passo que os estímulos inefetivos apareciam no outro local (Figura 21.12a). Não é de surpreender que, nessa situação, o neurônio de V4 respondia intensamente, uma vez que havia estímulos efetivos adequados no campo receptivo. O macaco era, então, dirigido a basear esse mesmo julgamento “igual-diferente” para os estímulos situados na outra localização do campo receptivo (Figura 21.12b). Nesse sítio, somente os estímulos inefetivos verdes eram mostrados. A resposta do neurônio deveria ser a mesma de antes, visto que exatamente os mesmos estímulos estavam no campo receptivo, certo? Surpreendentemente, não foi isso que os pesquisadores observaram. Apesar de os estímulos serem idênticos, quando o animal prestava atenção ao sítio do campo receptivo do neurônio onde estavam os estímulos inefetivos, as respostas dos neurônios de V4 eram, em média, menos da metade. É como se o campo receptivo se contraísse em torno da área do foco de atenção, diminuindo a resposta aos estímulos efetivos no sítio para o qual a atenção não está direcionada. O efeito específico para a localização que a atenção tem sobre a atividade neural nesse experimento pode estar diretamente relacionado à especificidade discutida anteriormente no experimento de detecção em seres humanos.

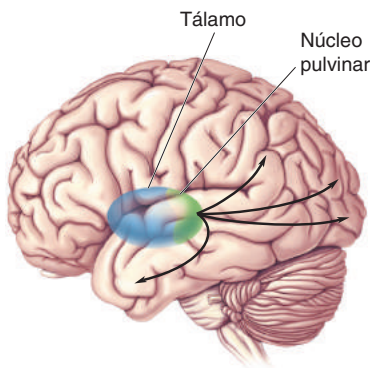


▲ FIGURA 21.12

O efeito da atenção na área V4 do córtex visual. O círculo amarelo indica se o macaco está prestando atenção para a localização (a) à esquerda ou (b) à direita no campo receptivo. Para esse neurônio, as barras de luz vermelha são efetivas para produzir uma resposta, e as barras verdes são inefetivas. Embora os estímulos sejam sempre os mesmos, a resposta do neurônio é maior quando a atenção está direcionada aos estímulos efetivos. (Fonte: adaptada de Moran e Desimone, 1985, p. 782.)

Circuitos Encefálicos Para o Controle da Atenção

Vimos que a atenção tem efeitos benéficos sobre o processamento visual e que ela altera a sensibilidade dos neurônios visuais. Essas são as *consequências* da atenção. Consideraremos agora os mecanismos que *dirigem* a atenção, um tópico mais difícil de se estudar, pois as redes de estruturas corticais e subcorticais envolvidas estão distribuídas em todo o encéfalo. Vários experimentos sugerem que o circuito encefálico responsável pelos movimentos sacádicos dos olhos desempenha um papel crítico em dirigir a atenção. Essa ligação é consistente com o comportamento humano, pois fazemos sacadas para objetos salientes ou de interesse comportamental. Não examinaremos aqui cada estrutura que se acredita estar envolvida com a atenção, mas ressaltaremos algumas e sugeriremos como os circuitos de controle podem estar organizados.



▲ FIGURA 21.13

Projeções pulvinares para o córtex. O núcleo pulvinar está no tálamo posterior. Ele envia amplas eferentes para áreas do córtex cerebral, incluindo áreas V1, V2, MT, córtex parietal e córtex temporal inferior.

O Pulvinar: um Componente Subcortical. Uma estrutura que tem sido estudada pelo seu possível papel no direcionamento da atenção é o **núcleo pulvinar** do tálamo. Diversas propriedades desse núcleo o tornam interessante. Como ocorre em outras áreas neocorticais que discutimos, os neurônios do pulvinar respondem mais robustamente quando um macaco presta atenção a um estímulo em seu campo receptivo do que respondem ao mesmo estímulo quando a atenção está dirigida a outro local. Além disso, o pulvinar tem conexões recíprocas com a maior parte das áreas visuais corticais nos lobos occipital, parietal e temporal, o que lhe confere o potencial de modular a atividade cortical amplamente espalhada (Figura 21.13). Consistente com essa observação anatômica, descobriu-se em macacos que, quando a atenção se volta a um campo receptivo do pulvinar, há

um aumento da sincronização entre a atividade neural no pulvinar, na área V4 e no IT. Como o pulvinar tem eferentes para V4 e IT, a hipótese é de que o pulvinar regule o fluxo de informação nas áreas do córtex visual.

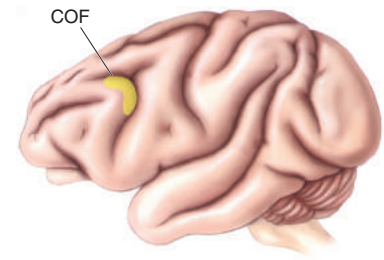
Os seres humanos com lesão no pulvinar respondem de forma anormalmente lenta a estímulos no lado contralateral, principalmente quando há estímulos competindo no lado ipsilateral. Foi proposto que tal déficit reflita uma capacidade reduzida de focalizar a atenção em objetos no campo visual contralateral. Um fenômeno similar foi observado em macacos. Quando muscimol, um agonista do neurotransmissor inibitório do ácido γ -aminobutírico (GABA), é injetado unilateralmente no pulvinar, a atividade dos neurônios é suprimida. Do ponto de vista comportamental, a injeção produz uma dificuldade em deslocar a atenção para estímulos contralaterais, o que é análogo ao efeito produzido por lesões pulvinares em seres humanos. Por sua vez, é interessante observar que a injeção do antagonista GABAérgico bicuculina parece facilitar o deslocamento da atenção para o lado contralateral.

Campos Oculares Frontais, Movimentos Oculares e Atenção. Tirin Moore e colaboradores, então na Universidade de Princeton, examinaram uma área cortical no lobo frontal conhecida como **campos oculares frontais** ou **COF** (Figura 21.14). Há conexões diretas entre os COF e numerosas áreas que sabidamente são influenciadas pela atenção, incluindo as áreas V2, V3, V4, MT e o córtex parietal. Os neurônios nos COF têm *campos motores*, os quais são pequenas áreas no campo visual. Se uma corrente elétrica suficiente for passada em um COF, os olhos rapidamente farão um movimento sacádico para o campo motor dos neurônios estimulados.

Em um experimento, Moore e colaboradores treinaram macacos para olhar para o monitor de um computador que continha numerosos pequenos pontos de luz. Eles colocaram um eletrodo nos COF e determinaram o campo motor dos neurônios situados na ponta do eletrodo. A tarefa do animal era fixar o olhar no centro da tela, prestando atenção a uma das marcas, o “alvo”, especificado pelo pesquisador. Em um teste, se o alvo tinha seu brilho diminuído, o macaco acionava a alavanca com sua mão. Se o alvo não apresentava redução no brilho, o macaco não movia a alavanca. Variando o nível de luz, os pesquisadores determinaram a diferença mínima na luz, ou limiar, necessária para que o macaco detectasse o enfraquecimento da luz. A tarefa foi dificultada para o animal usando pontos “distratores” que piscavam ao acaso (Figura 21.15a).

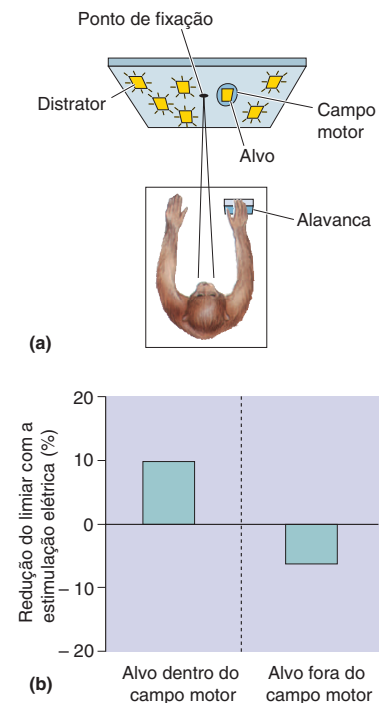
Sem que o macaco percebesse, em alguns testes uma pequena corrente elétrica era passada pelo eletrodo posicionado nos COF. É importante observar que a corrente era insuficiente para deslocar os olhos para o campo motor e que o animal continuava a olhar para o ponto de fixação central. O objetivo do experimento era determinar se a pequena estimulação elétrica poderia aumentar a capacidade do animal de detectar a redução na luminosidade do ponto-alvo, um tipo de “encorajamento” artificial. Os resultados estão resumidos na Figura 21.15b. O histograma mostra que, quando o estímulo-alvo estava localizado dentro do campo motor, o limiar para a diferença de luz necessária para a detecção da redução do brilho do alvo era cerca de 10% menor com a estimulação elétrica do que sem ela. O lado direito desse histograma mostra que o desempenho não era facilitado e pode, na verdade, ser prejudicado pela estimulação elétrica se o alvo estiver fora do campo motor (como se a atenção fosse deslocada para o campo motor e para fora do alvo). Conforme predito, a estimulação elétrica nos COF melhorou o desempenho de forma semelhante a um aumento de atenção. Além disso, o efeito da estimulação elétrica foi específico para a localização, assim como a modulação da atenção normalmente o é.

Se os resultados de Moore e colaboradores significam que os COF são parte de um sistema para direcionar a atenção e facilitar o desempenho visual de



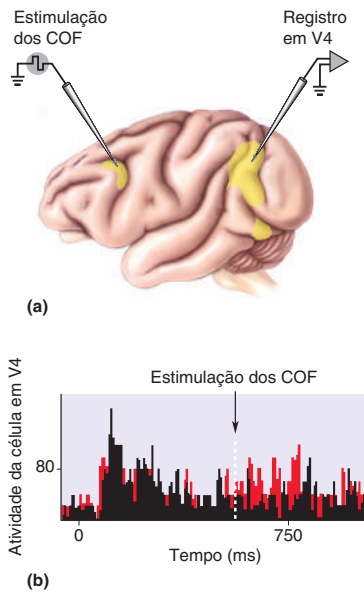
▲ FIGURA 21.14

Os campos oculares frontais (COF) no encéfalo de um macaco do gênero *Macaca*. Os COF estão envolvidos na produção dos movimentos sacádicos dos olhos e desempenham um papel no direcionamento da atenção.



▲ FIGURA 21.15

A estimulação dos COF altera limiares de percepção. (a) Um macaco observa pontos em um monitor. Todos os pontos piscam, com exceção do ponto-alvo. O macaco libera uma alavanca se o ponto-alvo apresentar uma redução de brilho. (b) Se o ponto-alvo estiver no campo motor dos neurônios em estudo, a estimulação elétrica dos COF reduz a diferença de luminosidade necessária para detectar uma redução na luminosidade do alvo. Se o alvo estiver fora do campo motor, a estimulação elétrica aumenta ligeiramente o limiar. (Fonte: adaptada de Moore e Fallah, 2001, Fig. 1.)



▲ FIGURA 21.16

O efeito da estimulação dos COF sobre a atividade de um neurônio na área V4 no encéfalo de um macaco.

(a) Uma pequena corrente elétrica passa pelo eletrodo estimulando os COF enquanto a atividade de um neurônio na área V4 é registrada. (b) Um estímulo é apresentado no campo receptivo do neurônio em V4 no tempo zero. O histograma mostra que a resposta ao estímulo visual atinge um pico após um curto período e, então, declina. Após 500 ms, os COF são eletricamente estimulados (seta para baixo) em algumas tentativas (em vermelho), mas não em outras (em preto). Previamente ao tempo de 500 ms, a resposta ao estímulo visual em V4 era similar, fosse o estímulo seguido ou não por estimulação dos COF. Após 500 ms, a resposta em V4 era maior nas tentativas em que havia estimulação dos COF (em vermelho) do que nas tentativas sem estimulação (em preto). (Fonte: adaptada de Moore e Armstrong, 2003, p. 371.)

modo específico para a localização, como isso funcionaria? Uma possibilidade é que a atividade nos COF, indicando a localização de um potencial futuro movimento sacádico, retroalimente áreas corticais às quais está conectado, aumentando a atividade nessas áreas. A equipe de pesquisa de Moore testou essa hipótese, registrando a atividade na área V4 durante a estimulação elétrica dos COF. Eles posicionaram eletrodos em duas áreas, de modo que o campo motor dos neurônios COF se sobreponha aos campos receptivos visuais dos neurônios V4. Um estímulo visual era utilizado para excitar o neurônio em V4, e após um período de 500 ms os COF eram estimulados eletricamente em algumas das tentativas. A Figura 21.16 mostra que, quando os COF são estimulados (com corrente insuficiente para evocar uma sacada), a resposta visual do neurônio V4 era aumentada (em vermelho) quando comparada a tentativas sem estimulação dos COF (em preto). Sem um estímulo visual para excitar o neurônio V4, não havia efeito da estimulação dos COF na resposta em V4, sugerindo que o aumento da atividade em V4 era uma facilitação de uma resposta visual, e não uma consequência direta da estimulação elétrica.

Tomados em conjunto, os experimentos de Moore sugerem que a estimulação dos COF mimetiza os efeitos fisiológicos e comportamentais da atenção. Outros cientistas obtiveram resultados semelhantes com estimulação elétrica do colículo superior, outra estrutura envolvida na geração de movimentos sacádicos dos olhos. Esses achados contribuem para tornar convincente a ideia de que a orientação da atenção é integrada com um sistema envolvendo os COF e o colículo superior, utilizados para mover os olhos.

Direcionando a Atenção Com Mapas de Saliências e Prioridades.

Na busca pelos processos encefálicos envolvidos no deslocamento da atenção, devemos considerar tanto a atenção de baixo para cima, que é captada por um estímulo, como a atenção de cima para baixo, que se desloca para objetos de importância para o comportamento. Uma hipótese que agora é comum para explicar como certas características visuais chamam sua atenção (p. ex., o dente-de-leão amarelo cercado pela grama verde) é o **mapa de saliências**, uma ideia introduzida por Laurent Itti e Christof Koch, do Caltech. Em vez de ser um mapa encefálico mostrando a localização de objetos, um mapa de saliências mostra as localizações de características notáveis. Esse conceito é ilustrado na Figura 21.17. No Capítulo 10, vimos que o sistema visual tem neurônios seletivos para uma variedade de atributos do estímulo, como orientação, cor e movimento, e que o córtex visual está organizado com base nessas características (p. ex., colunas de orientação). O primeiro estágio no modelo do mapa de saliências consiste em mapas de características individuais, que localizam áreas de alto grau de contraste nas características (p. ex., mudanças no sentido do movimento, de orientado para a direita para orientado para a esquerda, ou de vermelho para verde). Por meio de interações neurais dentro de um mapa, uma forma de competição poderia suprimir respostas associadas com baixos contrastes das características. As localizações de alto contraste em cada mapa de características alimentam um mapa de saliências, que localiza áreas de altos contrastes, independentemente de características específicas. A competição entre as localizações com alto contraste leva a uma localização vencedora, para a qual a atenção é deslocada. Para impedir que a atenção fique presa a uma única localização mais saliente, contudo, uma “retroinibição” impede que sítios sucessivos de atenção sejam os mesmos.

Como descrevemos, esse modelo explica apenas o direcionamento “de baixo para cima” da atenção. Podemos adicionar modulação da atenção de cima para baixo ao modelo na Figura 21.17, inserindo entradas cognitivas tanto aos mapas de características (“estou procurando por um amigo usando um chapéu vermelho”) quanto ao mapa de saliências (“lembro que a figura-chave estava no lado direito da página do livro-texto”). Com essa adição, nosso modelo não mais

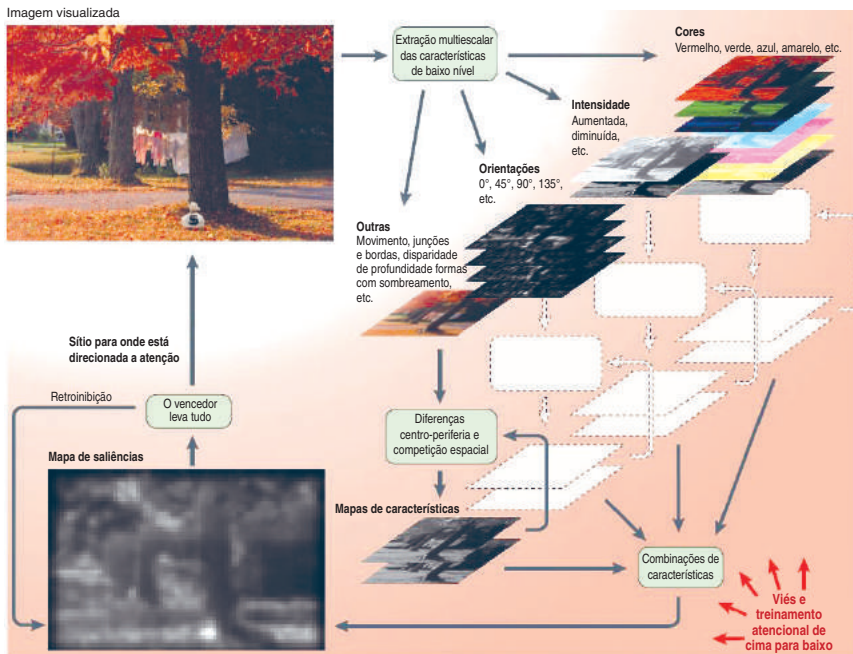


FIGURA 21.17

Dirigindo a atenção com um mapa de saliências.

Uma hipótese influente para o direcionamento da atenção é que o encéfalo usa um mapa de saliências para determinar para onde devemos e para o que prestar atenção. Os sinais de entrada visual são analisados por neurônios que são sensíveis à escala espacial dos elementos do estímulo e a outras características do estímulo, como cor, intensidade, orientação, movimento, e assim por diante. Os mapas para essas características individuais determinam onde há alterações significativas em cada parâmetro, como uma transição de uma cor para outra, da luz para o escuro, ou contornos com diferentes orientações. Os mapas de características são combinados em um mapa de saliências, que identifica um “vencedor” – o objeto mais notável entre os mapas de características e que será a próxima localização para onde a atenção será deslocada; neste caso, uma sacola de dinheiro. Para assegurar que o sistema não se torne travado a um único objeto saliente, um sistema de “retroinibição” assegura que o presente alvo da atenção seja inibido como próximo alvo. Como indicado na parte inferior à direita, a atenção é também influenciada por fatores de cima para baixo. (Fonte: Itti e Koch 2001, Fig. 1.)

indica simplesmente saliências (uma propriedade do estímulo de baixo para cima), mas, sim, prioridade atencional. Um **mapa de prioridades** é um mapa que mostra localizações para onde a atenção deve ser dirigida com base na saliência dos estímulos e nas informações cognitivas. Em outras palavras, um mapa de prioridades é um mapa de saliências mais efeitos de cima para baixo.

Um Mapa de Prioridades no Lobo Parietal. Mapas de saliências e de prioridades têm sido estudados em áreas corticais visuais (p. ex., nas áreas V1, V4), assim como em áreas corticais nos lobos parietal e frontal. Em uma série de estudos, Michael Goldberg, da Universidade Columbia, James Bisley, da Universidade da Califórnia, Los Angeles, e colaboradores mostraram que o **córtex intraparietal lateral (área LIP)** parece construir um mapa de prioridades com base em informações tanto de baixo para cima quanto de cima para baixo (Figura 21.18). A área LIP desempenha um importante papel no direcionamento dos movimentos dos olhos, uma função claramente relacionada com o direcionamento da atenção. Lesões no córtex parietal também estão associadas à **síndrome de negligência**, na qual há uma incapacidade de dirigir a atenção para metade do ambiente (Quadro 21.2).

Um experimento demonstra um efeito de saliências no LIP, que é semelhante à experiência que você poderia ter quando entra em uma sala familiar: você pode não prestar qualquer atenção a um velho sofá ou à luminária na parede da sala de sua casa, mas sua atenção se voltaria a um novo cãozinho pulando no chão. No experimento, um macaco observa um monitor de computador e observamos que um neurônio na área LIP responde quando um objeto, digamos, uma estrela, pisca em seu campo receptivo (Figura 21.19a). No segundo experimento, oito objetos estão no monitor e um deles é uma estrela. O animal inicialmente fixa o olhar em um ponto na parte inferior do monitor, de modo que o campo receptivo do neurônio LIP não abrange qualquer dos objetos. Quando o ponto de fixação se move para o centro do monitor, o animal faz uma sacada que traz a estrela para dentro de seu campo receptivo. A Figura 21.19b mostra que há pouca resposta nessa situação. Em um terceiro experimento, o animal fixa o mesmo sítio na parte inferior do monitor, e todos os estímulos são mostrados, exceto a estrela (nenhum dos estímulos está no campo receptivo). Então, cerca de 500 ms antes

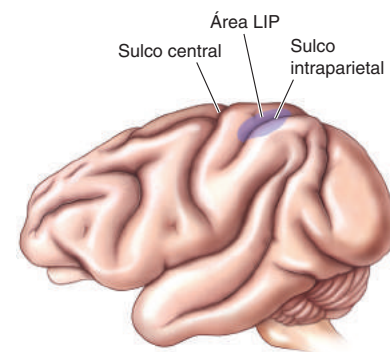


FIGURA 21.18

Área LIP no encéfalo de macaco (gênero *Macaca*), escondida no sulco intraparietal. Os neurônios LIP estão envolvidos no direcionamento dos movimentos oculares e da atenção.



QUADRO 21.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Síndrome da Negligência Hemiespacial

No Capítulo 12, discutimos brevemente a *síndrome da negligência*, na qual o paciente parece ignorar objetos, pessoas e, às vezes, até mesmo partes de seu próprio corpo que ficam de um lado do centro do campo visual. Alguns têm defendido a ideia de que essa síndrome resulta de um déficit unilateral da atenção. As manifestações da síndrome da negligência podem ser tão bizarras, que dificilmente acreditamos quando não as observamos diretamente. Em casos mais leves, o comportamento pode não ser aparente com a observação casual. Contudo, em casos mais graves, os pacientes agem como se metade do universo não mais existisse. Eles podem se barbear em apenas um lado da face, escovar os dentes apenas em um lado da boca, vestir apenas um lado do corpo e comer alimentos apenas de um dos lados do prato.

Uma vez que a síndrome da negligência é menos comum após lesão do hemisfério esquerdo, ela tem sido estudada principalmente devido à negligência da metade esquerda do espaço, como resultado de lesão do córtex cerebral direito. Além de negligenciar objetos no lado esquerdo, alguns pacientes apresentam negação. Por exemplo, eles podem dizer que sua mão esquerda não está realmente paralisada ou, em casos extremos, eles recusam-se a acreditar que um membro do lado esquerdo seja parte do seu corpo. Considere a Figura 12.24, no Capítulo 12, como um exemplo comum do sentido distorcido de espaço que esses pacientes apresentam. Se lhes é pedido que façam um desenho, eles podem colocar tudo na metade direita, deixando a parte esquerda em branco. Um exemplo particularmente dramático são as pinturas mostradas na Figura A, pintadas por um artista na medida em que se recuperava de um acidente vascular encefálico.

Se pedirmos aos pacientes com síndrome da negligência que fechem os olhos e apontem na direção da linha média de seus corpos, eles apontam geralmente muito para a direita, como se houvesse um encolhimento da metade esquerda. Se seus olhos são vendados e é pedido que explorem objetos colocados em uma mesa à sua frente, os pacientes comportam-se normalmente ao explorar objetos à direita, mas somente por acaso procuram algo à esquerda. Todos esses exemplos apontam em direção a um problema em relacionar-se com o espaço a sua volta.

A síndrome da negligência está mais comumente associada a lesões no córtex parietal posterior no hemisfério direito, mas ela também tem sido relatada após lesões no hemisfério direito no córtex pré-frontal, no cíngulo e em outras áreas. Foi proposto que o córtex parietal posterior esteja envolvido na alocação da atenção para objetos em diferentes posições do espaço extrapessoal. Se isso é verdade, então a síndrome da negligência pode ser uma ruptura na capacidade de deslocar a atenção. Uma evidência a favor dessa hipótese é que, algumas vezes, objetos no campo visual direito de pacientes com síndrome da negligência são anormalmente efetivos em capturar a atenção, e esses pacientes podem ter dificuldade em desviar sua atenção de um objeto nesse lado.

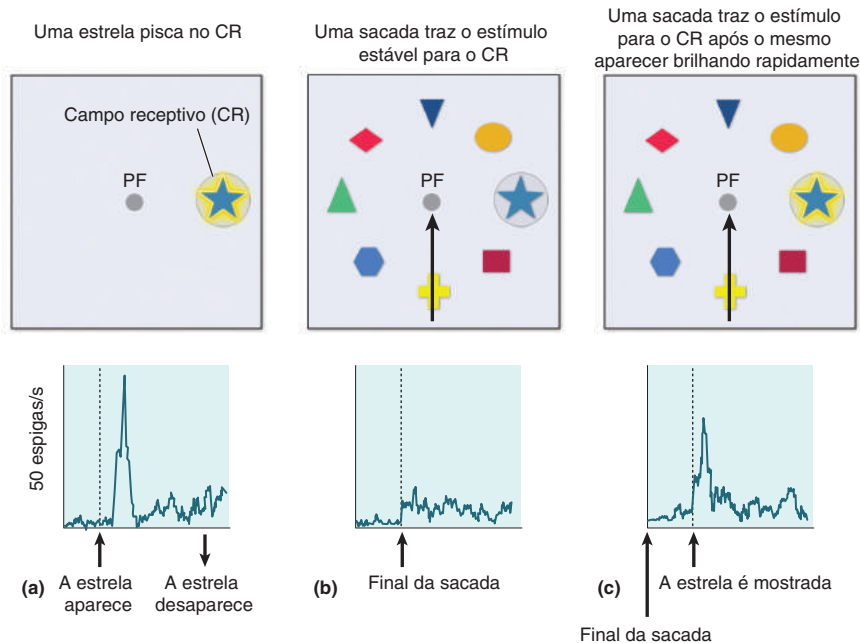
Não está claro por que essa síndrome acompanha mais frequentemente lesões no hemisfério direito do que no he-

misfério esquerdo. O hemisfério direito parece ser dominante para a compreensão das relações espaciais, e, em estudos com comissurotomizados, tem-se mostrado que esse hemisfério é superior ao esquerdo na resolução de quebra-cabeças complexos. Esses achados parecem consistentes com a maior perda do senso espacial após lesões no hemisfério direito. Uma hipótese é que o hemisfério esquerdo estaria envolvido na atenção a objetos no campo visual direito, ao passo que o hemisfério direito estaria envolvido na atenção aos campos visuais esquerdo e direito. Embora essa hipótese possa explicar os efeitos assimétricos das lesões hemisféricas esquerda e direita, até o presente há apenas evidências sugestivas para apoiar tal hipótese. Um último enigma acerca da síndrome da negligência é que existe uma recuperação parcial ou completa em questão de meses (na figura, observe a recuperação mostrada nos autorretratos).



Figura A

Autorretratos durante a recuperação de um acidente vascular encefálico (AVE) que causou síndrome da negligência. Dois meses após ter sofrido um AVE que afetou o córtex parietal do lado direito, o artista fez seu autorretrato (figura superior, à esquerda). Praticamente não há o lado esquerdo da face nessa pintura. Cerca de 3,5 meses após o AVE, há certos detalhes no lado esquerdo, mas não como no lado direito (parte superior, à direita). Seis meses (parte inferior, à esquerda) e 9 meses (parte inferior à direita) após o AVE, há um avanço cada vez maior do lado esquerdo da pintura. (Fonte: Posner e Raichle, 1994, p. 152.)



◀ FIGURA 21.19

Evidência para um mapa de prioridades de baixo para cima na área LIP.

(a) Um neurônio LIP responde quando um estímulo efetivo, uma estrela, pisca em seu campo receptivo. (b) O neurônio LIP responde fracamente se todos os oito estímulos são apresentados antes que uma sacada traga a estrela para seu campo receptivo. (c) Se a estrela é acionada 500 ms antes da sacada, o neurônio LIP responde fortemente após a sacada. PF, ponto de fixação. (Fonte: adaptada de Bisley e Goldberg, 2010, Fig. 2.)

que o animal faça um movimento sacádico para o ponto central de fixação, a estrela aparece. Quando o ponto central de fixação é mostrado, o animal faz uma sacada para ele, e o neurônio responde vigorosamente à estrela (Figura 21.19c). Observe que, nessa última versão do experimento, a estrela não está no campo receptivo quando aparece. Quando os olhos se movem e a estrela entra no campo receptivo, os oito objetos do monitor são idênticos àqueles do segundo experimento. Parece que o aumento na resposta no terceiro experimento é consequência do acionamento da estrela imediatamente antes de ela entrar no campo receptivo. A hipótese é que o aparecimento do estímulo chama a atenção do animal, aumentando a resposta do neurônio LIP. Esse efeito é consistente com um mapa de saliências na área LIP, no sentido de que a resposta do neurônio é fortemente modulada de baixo para cima por um estímulo notável.

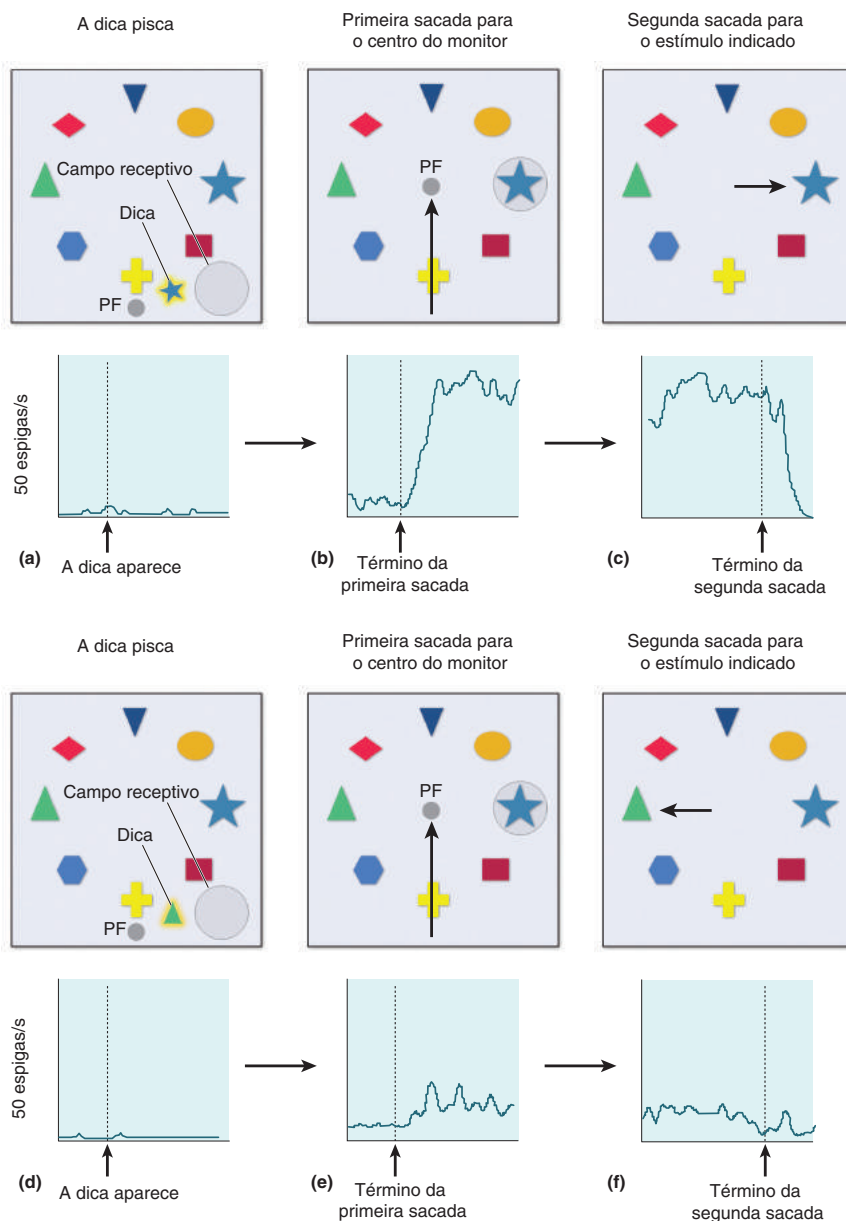
Uma variação desse experimento nos mostra um efeito atencional de cima para baixo. Esse estudo usa os mesmos oito estímulos, mas agora todos eles são sempre mostrados (não há estímulos que piscam em dado momento). Como no experimento anterior, o animal fixa em um ponto no monitor do computador, de modo que nenhum dos estímulos está no campo receptivo. Um pequeno estímulo-dica pisca várias vezes, indicando para o animal qual dos oito estímulos é de relevância para o comportamento nessa tentativa do experimento. No caso ilustrado, o neurônio LIP não responde à estrela indicada, uma vez que ela está fora de seu campo receptivo (Figura 21.20a). O ponto de fixação, então, move-se para o centro do monitor, e o macaco faz uma sacada para essa localização, trazendo a estrela para dentro do campo receptivo do neurônio LIP, o qual responde à estrela (Figura 21.20b). Por fim, o animal faz uma sacada para o estímulo, estrela, e a resposta LIP é encerrada (Figura 21.20c). Compare esse padrão de respostas àquele observado com estímulos idênticos, quando a dica não equivale ao estímulo que entra no campo receptivo. Como ocorreu antes, não há resposta para a dica – agora um triângulo, em vez de uma estrela (Figura 21.20d). Quando o animal faz a primeira sacada, a estrela entra no campo receptivo, mas a resposta é muito menor que antes (Figura 21.20e). Por fim, o animal faz uma segunda sacada para o triângulo (Figura 21.20f).

Observe que, em ambos, no primeiro e no segundo experimentos, havia uma condição na qual o animal realizava uma sacada que trazia um estímulo

► **FIGURA 21.20**

Evidência para um mapa de prioridades de cima para baixo na área LIP.

(a) Um pequeno estímulo em formato de estrela funciona como dica, piscando para informar ao animal qual estímulo é importante. A dica está fora do campo receptivo e não há resposta no neurônio LIP. (b) Um primeiro movimento sacádico é realizado para o centro do monitor, trazendo o estímulo (estrela) para dentro do campo receptivo. O neurônio responde à estrela. (c) O macaco realiza uma segunda sacada para o estímulo indicado (estrela). (d) Neste segundo experimento com o mesmo neurônio LIP, a dica é um triângulo. (e) Há uma resposta significativamente reduzida à estrela quando a dica é o triângulo. (f) O macaco faz uma sacada em direção ao estímulo indicado (triângulo). (Fonte: adaptada de Bisley e Goldberg, 2010, Fig. 4.)



estável (que não havia piscado anteriormente), a estrela, para dentro do campo receptivo. A partir da Figura 21.19, concluímos que, sem algo como aquele piscar para aumentar sua saliência, o neurônio LIP não responde com intensidade à estrela no seu campo receptivo.

Na Figura 21.20b, há uma resposta muito maior que na Figura 21.20e, possivelmente devido a um sinal de cima para baixo, informando ao neurônio LIP que, no primeiro caso, a estrela é importante (para planejar a última sacada), embora ela não esteja piscando. Uma variedade de experimentos nessas linhas gerais sugere que os neurônios LIP carregam informação apropriada para um mapa de prioridades para a atenção visual.

A Rede Frontoparietal da Atenção. Na medida em que aprendemos mais acerca das áreas encefálicas envolvidas com a atenção e das áreas que parecem dispor de mapas de saliências ou de prioridades, emerge um delineamento dos circuitos envolvidos na atenção.

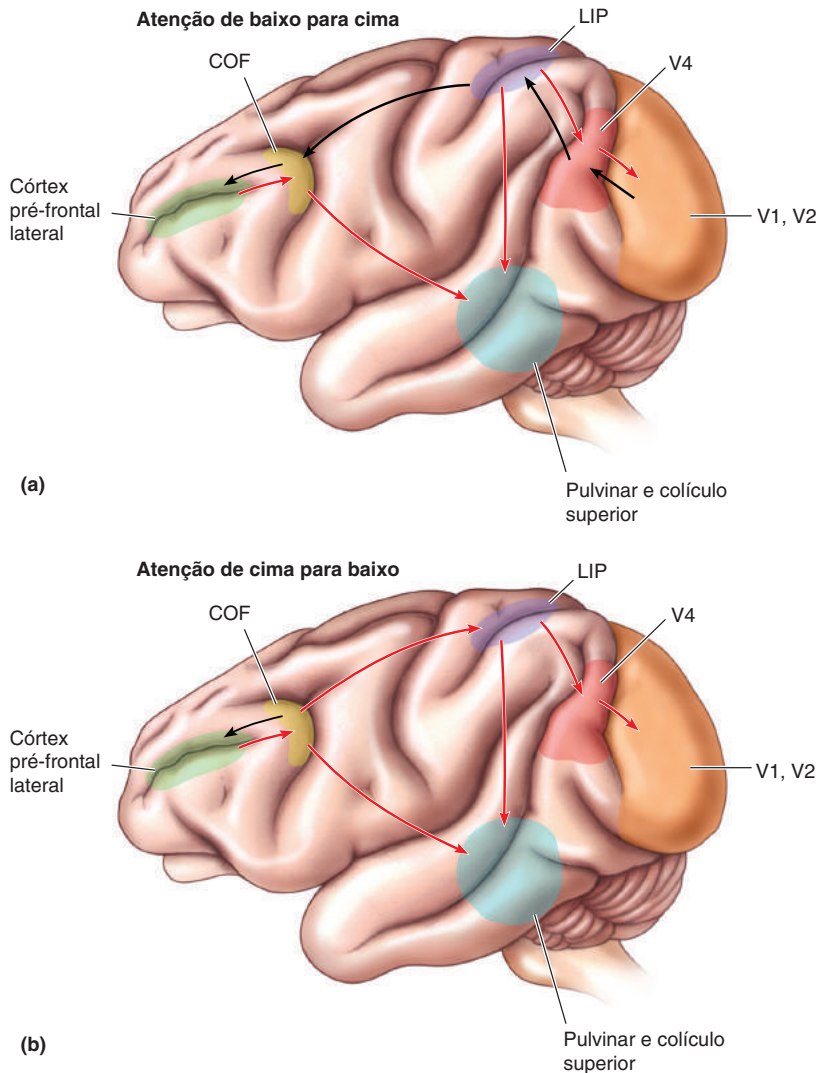


FIGURA 21.21

A rede frontoparietal da atenção no cérebro de macaco (gênero *Macaca*). (a) Na atenção de baixo para cima, a informação acerca de um objeto notável é transmitida das áreas visuais no lobo occipital para a área LIP, onde um mapa de saliências é construído. Sinais iniciais de atenção são também observados no córtex pré-frontal e nos campos oculares frontais que interagem com o LIP. Sinais enviados do LIP e dos COF podem dirigir os olhos e aumentar o processamento visual no córtex occipital. (b) Na atenção de cima para baixo, as áreas do lobo frontal mostram modulação da atenção nos períodos mais iniciais, e sinais enviados a outras estruturas influenciam os movimentos oculares e a percepção. Setas pretas: sinais de baixo para cima; setas vermelhas: sinais de cima para baixo.

As áreas encefálicas envolvidas compõem a **rede frontoparietal da atenção** (Figura 21.21).

Na atenção de baixo para cima, os sinais de entrada que chegam das áreas visuais no lobo occipital atingem a área LIP, onde o primeiro passo crítico pode ser a construção de um mapa de saliências, baseado nos objetos dignos de nota observados no campo visual (ver Figura 21.21a). Os campos oculares frontais também contêm um mapa de saliências, mas a saliência é sinalizada ali após o LIP. Por meio de retroalimentação para as áreas visuais e conexões com as estruturas que movimentam os olhos, o processamento visual de um objeto saliente é aumentado, e os olhos podem mover-se para colocar o objeto sobre a fóvea.

A atenção de cima para baixo é dirigida por objetivos comportamentais, e é apropriado que as áreas corticais no lobo frontal pareçam críticas. Registros ao longo de várias áreas encefálicas mostram que efeitos sobre a atenção seguem uma sequência temporal, ocorrendo inicialmente no lobo frontal (córtex pré-frontal e campos oculares frontais) e seguindo progressivamente pelas áreas LIP, V4 e MT, V2 e, então, V1 (ver Figura 21.21b). As relações causais nessas áreas encefálicas ainda estão sendo estudadas, mas podemos especular que os objetivos comportamentais são estabelecidos nas áreas frontais e parietais, a informação é processada para criar um mapa de prioridades no LIP e nos

COF, e a modulação das áreas corticais visuais acentua a percepção dos objetos selecionados. Várias dessas áreas encefálicas, incluindo LIP, COF e o colículo superior, também servem para orientar os movimentos sacádicos dos olhos, de modo a escrutinar os objetos aos quais a atenção é alocada.

A CONSCIÊNCIA

Nos capítulos anteriores, discutimos os sistemas sensoriais que trazem para o encéfalo informações acerca do mundo ao redor. Com a finalidade de favorecer objetivos comportamentais, focalizamos nossa atenção em um pequeno subconjunto desse vasto universo de informações sensoriais. Presumivelmente, outros animais fazem uma barganha semelhante: monitoramento amplo das entradas sensoriais em baixa resolução, talvez com a rede no modo padrão, ou filtração da maior parte dos sinais sensoriais que chegam e direcionamento da atenção, com alta resolução, para apenas a informação necessária no momento. Considere o próximo passo na cadeia de eventos no encéfalo – tornar-se consciente do mundo ao nosso redor.

Provavelmente, é justo dizermos que os neurocientistas tendem a ser *materialistas* em suas atitudes acerca da consciência, significando que a consciência surge a partir de processos físicos: como qualquer outro produto do encéfalo, a consciência pode, no final, ser compreendida como algo baseado na estrutura e na função do sistema nervoso. Uma alternativa ao materialismo é o *dualismo*, que estabelece que a mente e o corpo são coisas distintas e que um não pode ser completamente explicado pelo outro (i.e., a consciência não pode ser completamente compreendida a partir de processos físicos). Se for verdade que a consciência é baseada em princípios físicos padrão, uma inferência lógica é que deve ser possível construir, um dia, uma máquina consciente.

O Que é Consciência?

A natureza da consciência humana é um problema que tem intrigado filósofos e cientistas por séculos. Houve desafios logo no início; mesmo a definição de consciência é controversa. Basta dizer que numerosas definições de consciência têm sido formuladas ao longo dos anos, e numerosos modelos de consciência têm sido propostos. Nosso objetivo não é mergulhar nessa controvérsia. Contudo, a consideração de algumas das questões básicas nos levará a uma discussão do tipo de investigações neurocientíficas acerca da consciência que poderiam ser frutíferas. Pense nas maneiras em que usamos a própria palavra consciência. Dizemos que uma pessoa a quem é administrado um anestésico geral ou que está adormecida está inconsciente, e que essa pessoa se torna consciente ao acordar. Se considerarmos com seriedade os candidatos antes de votarmos, dizemos que o nosso voto foi consciente. Diz-se de uma pessoa sob a influência de um alucinógeno que ela está em um estado alterado de consciência. Quando uma luz com alto comprimento de onda atinge nossa retina, temos a experiência consciente da cor vermelha. Contudo, a palavra “consciente” significa a mesma coisa em todos esses exemplos? Parece que usamos a palavra de diferentes modos e a compreensão das distintas facetas da consciência pode envolver diferentes linhas de investigação nas neurociências.

Em 1995, o filósofo David Chalmers, da Universidade da Califórnia, em Santa Cruz, propôs uma distinção que é útil como ponto de partida. Ele delimitou o que chamou de os problemas fáceis da consciência e o problema difícil da consciência. Quando Chalmers falou dos **problemas fáceis da consciência**, ele referiu-se aos fenômenos que podem aparentemente ser investigados por meio da metodologia científica padrão. Por exemplo, qual a diferença entre estar

acordado e estar dormindo? Não sabemos a resposta completa para essa questão, mas, como vimos no Capítulo 19, pesquisas estão revelando muito e poderão, um dia, delinear completamente a natureza do estado de vigília consciente. Outro exemplo vem dos estudos da atenção. Algumas vezes, diz-se que estamos conscientes das coisas às quais prestamos atenção. Assim, experimentos sobre a atenção podem nos ensinar algo sobre a consciência. Outras funções encefálicas que podem nos trazer informações sobre a consciência incluem nossa capacidade de integrar informações oriundas dos sistemas sensoriais, tomar decisões acerca das informações que chegam desses sistemas, e assim por diante.

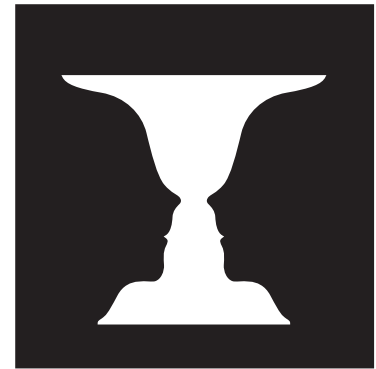
O **problema difícil da consciência** é a própria experiência. Experimentamos a emoção chamada felicidade, o som de um saxofone, a cor azul. Por que e como essas experiências subjetivas se originam de processos físicos? Quando um bebê chora, o toque tranquilizador de uma mãe evoca algum padrão de atividade no encéfalo do bebê, mas por que essa experiência interna é agradável e não um sentimento desagradável, como o odor de uma torrada queimada ou a buzina de um carro? Podemos observar a atividade neural associada a essas experiências (a parte fácil do problema), mas compreender por que a experiência é o que é parece bem mais difícil. Na verdade, nenhum dos problemas que mencionamos é fácil; poderia ter sido mais adequado nos referirmos aos problemas difíceis da consciência e ao aparentemente impossível problema! De qualquer modo, nossa discussão aqui será limitada aos problemas “fáceis”.

Correlatos Neurais da Consciência

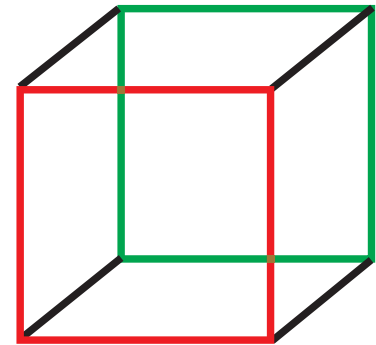
Por séculos, o estudo da consciência estava nas mãos dos filósofos; ele era considerado estar além do alcance da ciência experimental. Em anos recentes, essa atitude mudou, e cientistas estão abrindo trilhas através da desafiante paisagem da consciência. Para avançar, devemos propor questões que ofereçam alguma esperança de solução, em vez de irmos imediatamente para a questão dos mistérios da experiência interna. Christof Koch e Francis Crick, que recebeu um Prêmio Nobel por seu trabalho com a estrutura do DNA, foram dois pioneiros que colaboraram para trazer uma abordagem neurocientífica ao estudo da consciência (Quadro 21.3). Koch definiu os **correlatos neurais da consciência** (CNC) como os mínimos eventos neuronais suficientes para uma dada percepção consciente. Em outras palavras, o que deve ocorrer e em quais neurônios para você experimentar o sabor de um morango ou o sentimento de alegria?

Uma abordagem experimental geral que tem sido utilizada inicia com imagens apresentadas aos olhos e que podem ser vistas de duas formas diferentes, chamadas de imagens biestáveis. Exemplos bem conhecidos são mostrados na Figura 21.22. A questão na qual estamos interessados é a seguinte: o que acontece com a atividade encefálica quando uma pessoa ou animal muda de um percepto para outro? Por exemplo, na Figura 21.22c, em um momento, você vê um coelhinho e, depois, vê um pato (mas não vê ambos ao mesmo tempo). Uma vez que a imagem é sempre a mesma, a hipótese é que mudanças na atividade neural que se correlacionam com mudanças na percepção podem estar relacionadas à nossa percepção consciente de um objeto ou de outro. Experimentos ao longo dessas linhas foram conduzidos tanto em animais, com registros de neurônios unitários, quanto em seres humanos, com estudos usando imagens por TEP e IRMf.

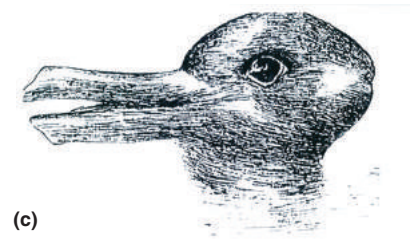
Correlatos Neurais da Percepção Alternante na Rivalidade Binocular. A rivalidade binocular é um efeito visual que tem sido bastante utilizado para investigar as bases neurais da percepção consciente. Na **rivalidade binocular**, diferentes imagens são observadas pelos dois olhos, e a percepção consciente é alternada entre as duas imagens. Por exemplo, se um olho vê linhas verticais e o outro linhas horizontais, uma pessoa perceberá as alterações em



(a)



(b)



(c)

▲ FIGURA 21.22

Imagens biestáveis podem ser percebidas de dois modos diferentes.

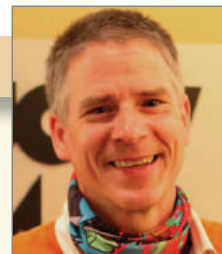
(a) A ilusão face-vaso. (b) O cubo de Necker parece ter a superfície mais próxima do observador ou com borda verde ou com borda vermelha. (c) Um pato ou um coelho?



QUADRO 21.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Rastreando as Pegadas Neurais da Consciência

por Christof Koch



Foi uma ocorrência comum no verão de 1988 que colocou minha vida em uma nova rota, enquanto eu lecionava em um curso de verão em Woods Hole, em Cape Cod. Eu havia tomado um comprimido de ácido acetilsalicílico, mas minha dor de dente persistia. Deitado na cama, não conseguia dormir porque meu molar inferior latejava. Tentando me distrair da dor, eu me perguntava por que é que doía tanto. Eu sabia que uma inflamação da polpa dentária enviava sinais elétricos para um dos ramos do nervo trigêmeo. Após o sinal passar através de diversas estações de retransmissão, neurônios do neocórtex tornavam-se ativos e disparavam seus impulsos elétricos. Tal atividade bioelétrica nessa parte do encéfalo anda de mãos dadas com a consciência da dor, incluindo esse sentimento terrível e doloroso. Como podia, contudo, esse processo físico disparar sentimentos imprecisos e não físicos? É apenas um amontoado de íons – Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} e assim por diante – movendo-se através de membranas, em princípio não diferente de íons semelhantes movendo-se para lá e para cá em meu fígado, ou de elétrons movendo-se para dentro e para fora de transistores em meu *laptop*. Como físico, eu sabia que nem a mecânica quântica nem a relatividade geral, as duas teorias científicas mais poderosas a que toda a matéria obedece, fazem qualquer menção à consciência. Por força de qual lei natural podia um amontoado de matéria organizada altamente excitável produzir algo não físico e originar estados subjetivos, sentimentos efêmeros? E assim, naquele distante dia de verão, minha dor de dente colocou-me na via de investigação dos mares da consciência, com o encéfalo como minha estrela-guia.

Comecei o que se tornou uma colaboração de 16 anos com Francis Crick, do Instituto Salk, em La Jolla, Califórnia.

Escrevemos juntos mais de 20 artigos e capítulos de livros, e defendemos um programa de pesquisa empírica que se concentrasse em isolar aqueles neurônios e regiões encefálicas envolvidos na geração de determinado conteúdo da consciência, como ver uma grade horizontal, em vez de uma grade vertical, ou ver vermelho, e não verde. Sentíamos que, independentemente da posição filosófica que as pessoas adotassem com relação ao problema mente-corpo, descobrir tais correlatos neurais seria um passo crítico no caminho para uma teoria final da consciência.

Em 1990, quando Francis e eu publicamos nosso primeiro artigo acerca desse tópico, estávamos empolgados com a redescoberta feita por Wolf Singer e Charlie Gray, em Frankfurt, Alemanha, das oscilações sincronizadas de 40 Hz no padrão de disparo de neurônios no córtex visual de gatos. Argumentamos que essa assim chamada atividade na “banda gama” era uma das marcas da consciência. A realidade mostrou ser mais complexa. Hoje, sabe-se que tal atividade oscilatória, que ocorre amplamente no córtex de todas as espécies investigadas até agora, está, provavelmente, mais fortemente ligada à atenção seletiva que à consciência, embora esses dois processos estejam, com frequência, intimamente relacionados.

Debatemos interminavelmente entre nós e com um pequeno número de colegas dispostos a pensar abertamente acerca desse tema até então proscrito – Nikos Logothetis, Wolf Singer, David Chalmers, Patricia Churchland, Giulio Tononi e V.S. Ramachandran, para mencionar uns poucos – tratando de células nervosas e seus circuitos, tanto aqueles que devem estar envolvidos na consciência quanto os que originam uma miríade de tipos de comportamentos inconscientes (os quais apelidamos “sistemas zumbis”), como digitar rapida-

períodos ao acaso entre apenas linhas verticais, apenas linhas horizontais e, às vezes, retalhos das duas orientações. Como as duas imagens são sempre as mesmas e ambos os olhos estão sempre abertos, então o que está alternando dentro do encéfalo e onde?

Um experimento acerca desse tópico foi conduzido por David Sheinberg e Nikos Logothetis, então na Escola de medicina de Baylor. Registros foram feitos de neurônios no córtex inferotemporal (área IT), sobre a qual comentamos ser uma área visual de alto nível no Capítulo 10. Em vez de linhas verticais e horizontais (ou patos e coelhos), foram utilizados estímulos que excitam neurônios IT. Antes do experimento, um macaco era treinado para acionar uma alavanca à esquerda se ele visse um objeto do “grupo de objetos à esquerda” e uma alavanca à direita se ele visse um objeto do “grupo de objetos à direita”. Para o experimento mostrado na Figura 21.23, o grupo de objetos à esquerda consistia de figuras de estrelas ou asteriscos, e os objetos do grupo à direita eram figuras de animais e faces humanas.

Uma vez que o animal indicasse com confiança se via um objeto do grupo à esquerda ou à direita, sem rivalidade, registros neurais eram feitos no IT em uma

mente, mover os olhos, ajustar os membros em um ambiente dinâmico, e assim por diante. Hoje, o estudo dos mecanismos neuronais subjacentes a ambos, os estados da consciência e seu conteúdo, é realizado por muitos, tanto na clínica quanto em laboratórios, mas, em 1990, ajudou ter um famoso biólogo detentor de um Prêmio Nobel como coautor (em especial antes de chegar ao estado de graça de um cargo permanente).

Continuamos a trabalhar juntos até a morte de Francis, em 28 de julho de 2004. Dois dias antes, ele havia me telefonado, no caminho para o hospital, informando calmamente que seus comentários sobre nosso último manuscrito – sobre uma região bastante obscura do encéfalo, chamada de *claustró*, uma fina camada de neurônios sob o neocórtex, e seu possível papel na consciência – seriam enviados com atraso. Sua esposa, Odile Crick, contou como, nas horas antes de sua morte, Francis alucinou imaginando neurônios do

claustró disparando rapidamente – um cientista até o final. Hoje, enquanto escrevo estas linhas, vejo um novo estudo de caso clínico de uma paciente epilética que foi publicado há pouco. Os neurologistas estimularam eletrodos implantados no encéfalo da paciente para descobrir a origem de suas crises. Um eletrodo, localizado próximo ao claustró esquerdo, desconectou a consciência da paciente de modo imediato, repetido e reversível, durante todo o período em que a estimulação elétrica ocorreu. A paciente ficou com o olhar parado, tornou-se não responsiva a instruções e, posteriormente, não tinha qualquer lembrança desses episódios. Sempre querendo ver dados, como Francis teria adorado isso!

Referência:

Koubeissi MZ, et al. 2014. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy and Behavior* 37:3-35.

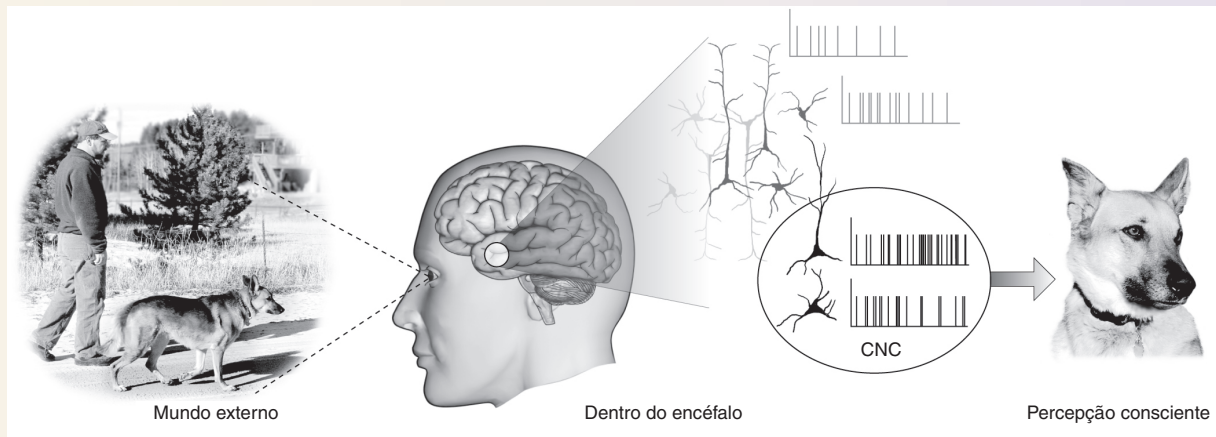
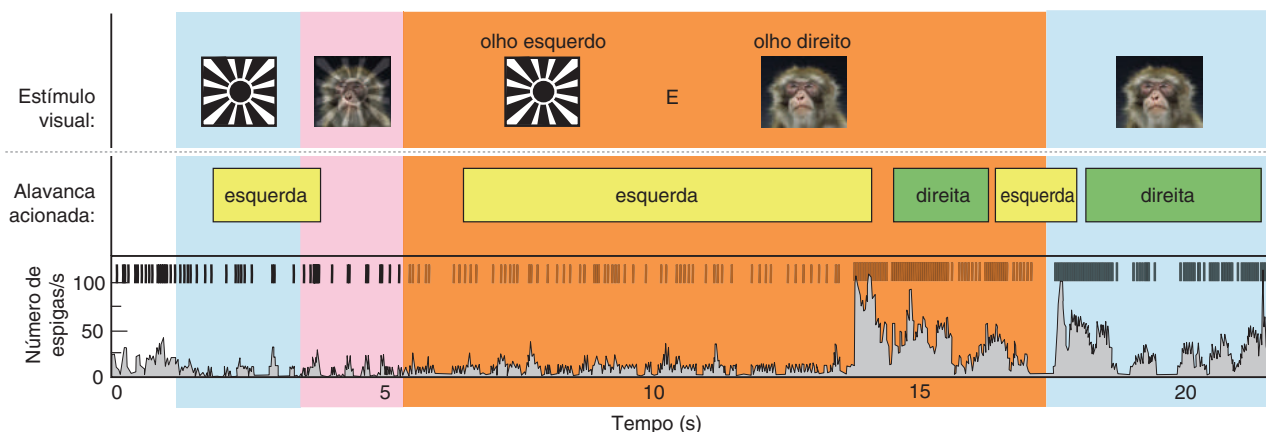


Figura A

Os correlatos neurais da consciência (CNC) são definidos como os mínimos eventos neuronais que, juntos, são suficientes para gerar qualquer determinada percepção consciente (aqui, olhando um pastor-alemão). (Fonte: Cortesia de Christof Koch).

situação de rivalidade. A partir de registros de linha de base, os cientistas sabiam que aquela célula particular sob estudo respondia fortemente à apresentação de uma face de macaco (a qualquer olho) e mostrava pouca ou nenhuma resposta a um padrão em asterisco. No experimento de rivalidade mostrado na figura, um asterisco era apresentado ao olho esquerdo, e uma face de macaco era apresentada ao olho direito. Com base em seu treinamento, o macaco acionava alternadamente as alavancas da esquerda ou da direita, sugerindo que percebia alternadamente o asterisco ou a face de macaco. O resultado mais notável no registro neural é que a resposta no neurônio IT flutuava entre atividades baixa e alta, aproximadamente em sincronia com a resposta comportamental do animal de acionar a alavanca da esquerda ou a da direita, embora o estímulo fosse fixo.

Os resultados deste e de outros experimentos indicam que há uma correspondência entre alterações na atividade de neurônios IT e a percepção. A implicação é que a rivalidade binocular produz uma alternância na percepção consciente do macaco para as imagens rivais, e a atividade neural no IT pode ser um correlato neural dessa percepção consciente. Experimentos similares em outras áreas encefálicas de macaco mostram que, com o paradigma da rivalidade, a

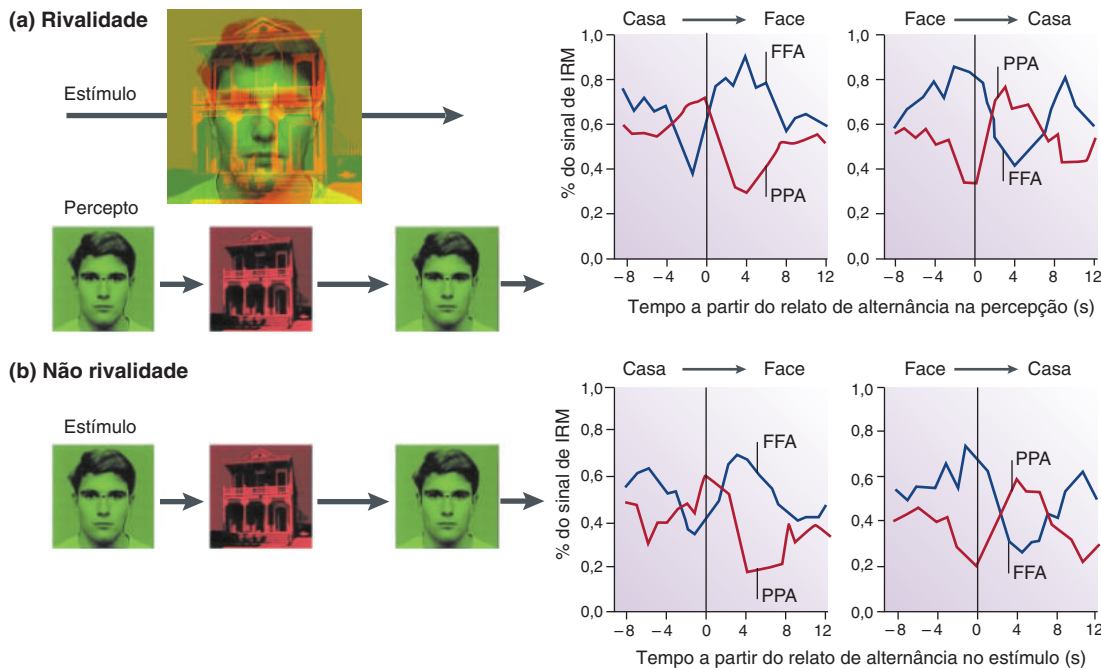


▲ FIGURA 21.23

Respostas de um neurônio IT de um macaco durante a rivalidade binocular. Testes preliminares mostraram que este neurônio no córtex inferotemporal era excitado por uma fotografia de uma face de macaco, e não por um padrão em asteriscos. A linha na parte superior mostra o estímulo que o macaco via. Primeiro, era mostrado o asterisco (sombreado em azul) seguido por um estímulo ambíguo (sombreado em cor-de-rosa); ambos os estímulos eram inefetivos em excitar o neurônio. A seguir, aparecia a condição crítica para a rivalidade binocular, com o asterisco mostrado para o olho esquerdo e a face de macaco mostrada para o olho direito (sombreado em cor de laranja). Finalmente, a face de macaco era mostrada isoladamente (sombreado em azul). A segunda linha, abaixo da linha tracejada, mostra qual alavanca o macaco acionava. Quando o asterisco ou a face de macaco eram mostrados isoladamente, o animal acionava adequadamente a alavanca esquerda ou a alavanca direita, respectivamente. Na condição de rivalidade binocular, o animal primeiro acionava a alavanca esquerda, a seguir a direita, e, por fim, a esquerda novamente. A linha inferior, abaixo da linha horizontal contínua, mostra que, com entradas visuais fixas, o neurônio IT era muito menos ativo quando o macaco acionava a alavanca da esquerda em comparação às tentativas em que ele acionava a alavanca da direita. Os segmentos de linhas verticais mostram potenciais de ação unitários registrados extracelularmente, acima de um histograma de respostas. (Fonte: adaptada de Sheinberg e Logothetis, 1997, Fig. 3.)

correspondência atividade neural-percepção era relativamente incomum em áreas mais primárias da percepção visual, como V1 e V2, tornando-se quase universal no IT. Assim, especula-se que as áreas primárias têm menor probabilidade que a área IT de serem parte de um CNC.

Percepção Visual Consciente e Atividade Encefálica Humana. Experimentos de rivalidade também foram conduzidos em seres humanos enquanto sua atividade encefálica era registrada usando IRMf. Um exemplo é mostrado na Figura 21.24. Em vez de usar imagens separadas, apresentadas aos olhos direito e esquerdo, uma imagem composta foi mostrada a ambos os olhos; óculos com filtros vermelho e verde asseguravam que um olho visse apenas a imagem da face, e o outro, apenas a imagem da casa. Os participantes indicavam qual a imagem que percebiam em diferentes tempos. Registros foram feitos a partir das duas áreas no lobo temporal. Discutimos no Capítulo 10 a área fusiforme de faces (FFA), pois ela parece responder preferencialmente a figuras de faces. A área para-hipocampal de lugar (PPA) responde a figuras de casas e de outros lugares, mas não a outras classes de estímulos. À medida que os participantes relatavam alternâncias entre percepções da face e da casa, era calculada a média da atividade em FFA e PPA a cada transição. Na condição de rivalidade binocular, transições de percepção de casa para face eram acompanhadas por reduções na atividade em PPA (linhas vermelhas) e aumentos na atividade em FFA (linhas azuis) (ver Figura 21.24a). Nas transições de face para casa, a atividade em FFA diminuía, e a atividade em PPA aumentava. Alternâncias similares nas atividades em FFA e PPA foram observadas em condições de não

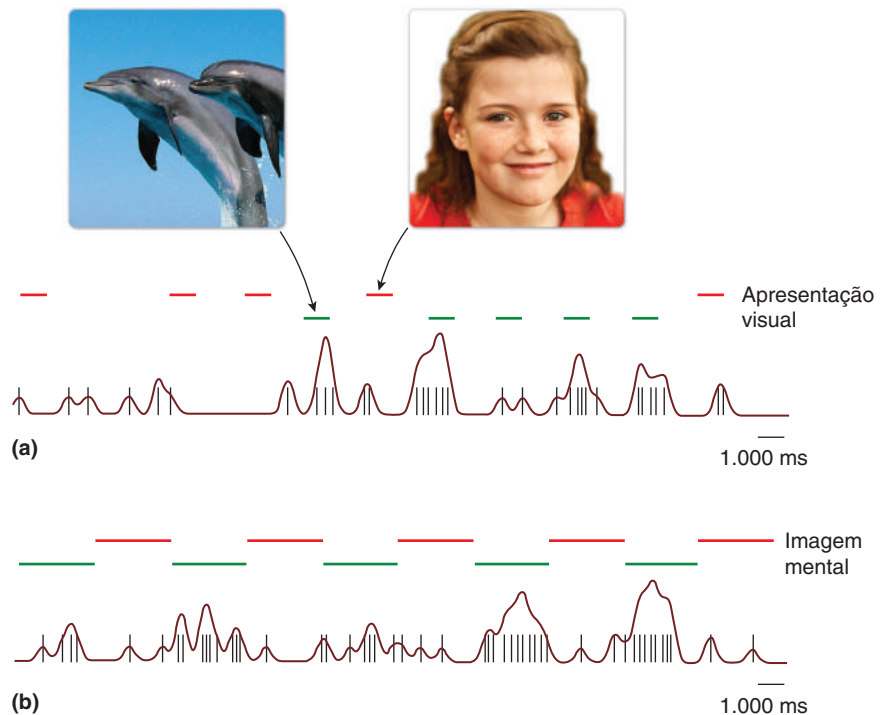


▲ FIGURA 21.24

Atividade encefálica humana durante a rivalidade binocular, registrada por IRMf. (a) Na condição de rivalidade, um participante via o estímulo na parte superior através de óculos com lentes vermelhas e verdes, de modo que um olho via uma face, e o outro, via uma casa. O participante percebia alternadamente a face e a casa ("perceptos"). IRMf foi utilizado para medir a atividade encefálica em duas áreas do lobo temporal: a área fusiforme de faces (FFA), que responde mais a faces que a outros estímulos, e a área para-hipocampal de lugar (PPA), que responde a casas e lugares, mas não a faces. Foi feita uma média entre os dados ao longo de muitas transições de percepção de casa para face e de face para casa. Embora o estímulo seja fixo, a FFA apresenta maior atividade quando a face é percebida (linha azul), e a área PPA está mais ativa quando a casa é vista (linha vermelha). (b) Na condição de não rivalidade, os estímulos "casa" e "face" eram mostrados alternadamente para um olho. As respostas nas áreas FFA e PPA são consistentes com a apresentação de estímulos face ou casa. (Fonte: Rees et al., 2002, Fig. 4.)

rivalidade, em que apenas a face ou a casa eram mostradas em dado momento para um olho (ver Figura 21.24b). Os padrões alternantes de atividade encefálica na atividade das áreas FFA e PPA, mostrados na Figura 21.24a, ocorrem durante estimulação visual constante, sugerindo que a atividade nessas áreas possa ser um CNC para faces e casas.

Várias abordagens, além da rivalidade binocular, têm sido empregadas para investigar os correlatos neurais da consciência. Um exemplo interessante é a criação de imagens visuais mentais, em uma técnica em que uma pessoa é instruída a imaginar uma imagem em sua mente. Tente: crie uma imagem da casa em que você mora e se imagine caminhando por ela, contando as janelas à medida que você anda. Há evidências que sugerem que essas imagens mentais ativem alguns dos mesmos processos visuais acionados por estímulos visuais externos, de modo que a criação de imagens mentais parece um método válido para investigar a consciência visual. Gabriel Kreiman e Christof Koch, do Caltech, juntamente com Itzhak Fried, da Universidade da Califórnia, em Los Angeles, conduziram um experimento utilizando essa técnica, que incluía registros de neurônios em seres humanos. Para a verificação clínica de focos de epilepsia, eletrodos foram implantados em várias estruturas encefálicas. O neurônio mostrado na Figura 21.25 está localizado no córtex entorrinal, uma área no lobo temporal medial que fornece sinais para o hipocampo. Após tentarem uma variedade de estímulos visuais, os



► **FIGURA 21.25**

Um neurônio humano ativo durante imagens mentais visuais. (a) Um neurônio no córtex entorrinal humano é excitado pela apresentação de uma fotografia de golfinhos (linhas horizontais verdes), mas não por uma fotografia da face de uma menina (linhas horizontais vermelhas). (b) Quando se pede ao participante que imagine as figuras em sua mente em resposta a estímulos auditivos, o neurônio está muito mais ativo quando os golfinhos são imaginados do que quando a face é imaginada. (Fonte: adaptada de Crick et al., 2004, Fig. 5.)

pesquisadores determinaram que o neurônio respondia vigorosamente a uma fotografia de golfinhos, mas respondia fracamente a uma figura da face de uma menina (ver Figura 21.25a). Pedia-se, então, ao participante que fechasse os olhos. Sua tarefa era imaginar a foto dos golfinhos quando um tom alto era apresentado e imaginar a face da menina quando o tom era baixo. A Figura 21.25b mostra a resposta do neurônio no córtex entorrinal durante a formação dessas imagens mentais. As respostas não são idênticas às respostas evocadas com os estímulos visuais, mas há claramente mais atividade quando o participante imagina a foto dos golfinhos do que quando imagina a foto da face. Neste caso, poderia o córtex entorrinal ser parte de um CNC?

Desafios no Estudo da Consciência. A consciência é um tema de grande interesse e discussão, mas é escorregadio quando tentamos o agarrar. Em um esforço de ficarmos em ideias concretas, nossa discussão focalizou os correlatos neurais da consciência (os problemas “fáceis”). Vimos várias áreas encefálicas nas quais a atividade muda de modo que se correlaciona à percepção consciente. A essas áreas candidatas a CNC, juntam-se outras que não discutimos. Além dos estudos usando IRMf, registros com eletrodos obtidos de uma série de áreas corticais em animais e seres humanos mostram respostas que se correlacionam à percepção consciente, mesmo em células unitárias. Tomados em conjunto, os achados experimentais nos encorajam a dar pequenos passos que poderão nos levar um pouco mais perto de uma compreensão da consciência, pelo menos em um sentido limitado.

Dito isso, são abundantes os desafios com relação à interpretação dos estudos da consciência. O objetivo na busca pelos correlatos neurais da consciência é descobrir a atividade encefálica mínima suficiente para alguma experiência consciente. A palavra “mínima” evoca alguns problemas. Quando áreas CNC são propostas, devemos sempre considerar a possibilidade de “contaminação”. Poderia a atividade neural em estudo ser um pré-requisito para a experiência consciente, ou uma consequência da experiência, e não o substrato neural da experiência? Poderia o CNC ser, na verdade, uma atividade coordenada

ou correlacionada espalhada ao longo de múltiplas áreas encefálicas, em vez de uma atividade em uma área individual? Na medida em que a atenção é geralmente ligada à percepção consciente, poderia a atividade em um candidato a CNC nos levar a confundir atenção com percepção consciente?

A conexão entre atenção e consciência é importante e controversa. Por muitos anos, essas palavras foram tomadas como quase sinônimos. Experimentos recentes de percepção, contudo, demonstraram que é possível termos a atenção voltada para um objeto, mas ainda não percebermos o objeto conscientemente. A implicação é que a atenção é ou pode ser independente da percepção consciente. Há também estudos relatando a situação inversa, que a percepção consciente pode ocorrer sem a atenção, embora tal conclusão ainda seja debatida.

Finalmente, há incertezas acerca da localização onde os CNCs são observados no encéfalo. Discutimos diversos experimentos que utilizam rivalidade binocular para localizar CNCs. Infelizmente, os vários estudos não se encaixam precisamente. Por exemplo, descobriu-se, usando IRMf, que a atividade encefálica muda sistematicamente quando vamos desde áreas visuais primárias, como NGL e V1, a áreas visuais de processamento posterior, como o IT, quando pessoas e animais relatam alternância em perceptos rivais. Compare isso com experimentos em animais usando eletrodos que mostram modulação da resposta de células unitárias no córtex extraestriatal, mas atividade muito menor em estruturas mais primárias. A diferença pode ser devida a um fator técnico associado às técnicas de registro ou talvez à escala espacial e à magnitude da modulação consciente. Outra conclusão obtida em um estudo recente usando IRMf é que algumas investigações de CNCs não controlam adequadamente a atenção. Em outras palavras, a percepção consciente poderia estar refletida apenas em áreas de processamento posterior; o que parece ser correlações da percepção consciente em áreas primárias poderia, na verdade, refletir mudanças na atenção, e não na percepção consciente.

A despeito dessas preocupações que discutimos, a investigação neurocientífica da consciência andou a passos largos nos últimos 20 anos. O exame de situações em que uma única entrada sensorial, seja visual ou outra, origina mais de um percepto, oferece oportunidades fascinantes para identificar correlatos neurais da consciência. Isso deixa em aberto o “problema difícil” da consciência, mas é um começo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, estudamos a dinâmica da atividade encefálica em uma escala ampla. Alterações consistentes entre o encéfalo em repouso e o encéfalo comportamentalmente ativo foram utilizadas para definir uma rede no modo padrão. A mudança de um encéfalo no estado de repouso para um encéfalo no estado ativo parece envolver uma mudança global na função encefálica, do modo padrão para o processamento adequado às necessidades comportamentais. Não podemos dizer, com certeza, quais são as atividades no estado de repouso, mas elas provavelmente incluem o monitoramento do ambiente e os devaneios.

Quando estudamos os sistemas motores e sensoriais, nós o fazemos isoladamente. A realidade do comportamento é obviamente diferente: informação sensorial chega, nós deslocamos a atenção para uma pequena parte dela que é momentaneamente importante e geramos saídas motoras. A atenção é um elo crucial nesse processo. Alguns animais certamente podem operar sem a atenção, tendo sistemas nervosos que estabelecem circuitos diretos entre entradas sensoriais específicas (p. ex., ameaças) e respostas comportamentais. A atenção, contudo, confere flexibilidade. Em algumas situações, a atenção é “captada”, mas em muitas outras, nós usamos a atenção como uma ferramenta para focalizar

nossos recursos mentais. Vimos que isso envolve uma rede de áreas encefálicas que, com base em pensamentos e objetivos, constroem mapas de prioridades para o deslocamento da atenção, seguido por processamento seletivo aumentado no córtex sensorial.

Como nos tornamos conscientes da informação a que voltamos nossa atenção continua sendo um mistério. Deixamos de lado o “problema difícil” da consciência, as razões pelas quais as experiências são sentidas do modo como o são. Por outro lado, progressos têm sido feitos na busca por correlatos neurais da consciência. Como a consciência envolve manter na mente a informação, ela certamente envolve interações com os sistemas de memória, que estudaremos no Capítulo 24.



PALAVRAS-CHAVE

Introdução

atenção (p. 720)
consciência (p. 720)

A Atividade Encefálica no Estado de Repouso

atividade no estado de repouso (p. 720)
rede neural em modo padrão (p. 722)

Atenção

atenção exógena (p. 724)
atenção de baixo para cima (p. 724)

atenção de cima para baixo (p. 724)

atenção endógena (p. 724)
holofote da atenção (p. 728)

núcleo pulvinar (p. 734)
campos oculares frontais (COF)
(p. 735)

mapa de saliências (p. 736)
mapa de prioridades (p. 736)
córtex intraparietal lateral (área LIP)
(p. 737)

síndrome da negligência (p. 737)

rede frontoparietal da atenção (p. 741)

Consciência

problemas fáceis da consciência (p. 742)
problema difícil da consciência (p. 743)
correlatos neurais da consciência
(p. 743)
rivalidade binocular (p. 743)

Quadro 21.1

transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (p. 725)



QUESTÕES PARA REVISÃO

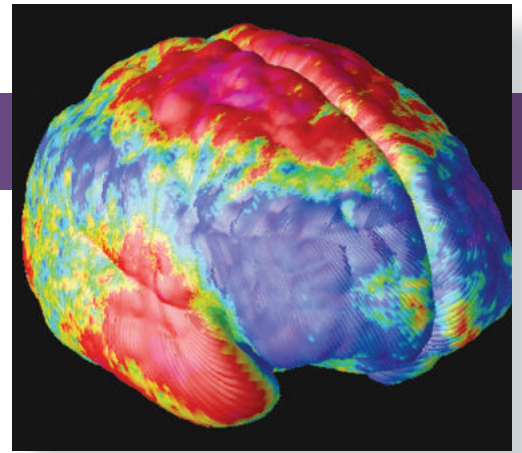
1. Quais áreas estão ativas no encéfalo em repouso, e o que elas poderiam estar fazendo?
2. Quais vantagens comportamentais são produzidas pela atenção?
3. Quais dados neurofisiológicos são consistentes com o conceito de um foco da atenção?
4. Como se relacionam redirecionamentos da atenção e movimentos dos olhos?
5. Como pode um mapa de saliências orientar a atenção de baixo para cima?
6. De que forma a negligência hemiespacial é diferente da cegueira em metade do campo visual?
7. Por que a identificação dos correlatos neurais da atenção não pode responder ao “problema difícil da consciência”?
8. Como a rivalidade binocular é utilizada para investigar a percepção consciente?



LEITURAS ADICIONAIS

Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 33:1-21.
Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124:1-38.
Cohen MA, Dennett DC. 2011. Consciousness cannot be separated from function. *Trends in Cognitive Science* 15:358-364.
Koch C, Greenfield S. 2007. How does consciousness happen? *Scientific American* 297:76-83.

Miller EK, Buschman TJ. 2013. Cortical circuits for the control of attention. *Current Opinion in Neurobiology* 23:216-222.
Noudoost B, Chang MH, Steimetz NA, Moore T. 2010. Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology* 20:183-190.
Raichle ME, Snyder AZ. 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083-1090.
Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends in Cognitive Science* 8:223-230.



Transtornos Mentais

INTRODUÇÃO

TRANSTORNOS MENTAIS E O ENCÉFALO

Abordagens Psicossociais dos Transtornos Mentais

Abordagens Biológicas dos Transtornos Mentais

A Promessa e o Desafio da Medicina Molecular na Psiquiatria

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Uma Descrição dos Transtornos de Ansiedade

O Transtorno do Pânico

Agorafobia

QUADRO 22.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Agorafobia com Ataques de Pânico

Outros Transtornos Caracterizados por Aumento da Ansiedade

Transtorno do Estresse Pós-Traumático

Transtorno Obsessivo-Compulsivo

As Bases Biológicas dos Transtornos de Ansiedade

A Resposta ao Estresse

A Regulação do Eixo HPA pela Amígdala e pelo Hipocampo

Tratamentos para os Transtornos de Ansiedade

Psicoterapia

Medicações Ansiolíticas

TRANSTORNOS DO HUMOR

Uma Descrição dos Transtornos do Humor

A Depressão Maior

O Transtorno Bipolar

QUADRO 22.2 DE ESPECIAL INTERESSE: Um Laranjal Mágico em um Pesadelo

As Bases Biológicas dos Transtornos do Humor

A Hipótese Monoaminérgica

A Hipótese Diátese-Estresse

Disfunção do Córtex Cingulado Anterior

Tratamentos para os Transtornos do Humor

Eletroconvulsoterapia

Psicoterapia

Antidepressivos

Lítio

Estimulação Encefálica Profunda

QUADRO 22.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Modulando os Circuitos da Depressão, por Helen Mayberg

ESQUIZOFRENIA

Uma Descrição da Esquizofrenia

As Bases Biológicas da Esquizofrenia

Os Genes e o Ambiente

A Hipótese Dopaminérgica

A Hipótese Glutamatérgica

Tratamentos para a Esquizofrenia

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

A *neurologia* é um ramo da medicina que estuda o diagnóstico e o tratamento dos distúrbios do sistema nervoso. Já discutimos vários distúrbios neurológicos neste livro, desde a esclerose múltipla até a afasia. Se, por um lado, o estudo desses distúrbios é significativo e fascinante por si só, por outro esses distúrbios nos ajudam a ilustrar o papel dos processos fisiológicos na função encefálica normal, como a importância da mielina para a condução dos potenciais de ação e o papel do lobo frontal na linguagem.

A *psiquiatria*, por outro lado, tem um foco diferente. Esse ramo da medicina se preocupa com o diagnóstico e o tratamento de transtornos que afetam a *mente*, ou a *psiquê*. (Na mitologia grega, a bela jovem Psique era a personificação da alma humana.) Acreditava-se que alguns aspectos da função encefálica que estão alterados nos transtornos mentais – nossos medos, nosso humor e nossos pensamentos – estariam além dos limites das neurociências. Entretanto, como vimos nos primeiros capítulos da Parte III deste livro, muitas das funções encefálicas superiores já começaram a ter seus segredos desvendados. Existe, hoje, uma expectativa concreta de que as neurociências ajudarão a resolver os enigmas dos transtornos mentais.

Neste capítulo, discutiremos alguns dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e mais graves: os transtornos da ansiedade, do humor e a esquizofrenia. Mais uma vez, veremos o quanto se pode aprender a respeito do sistema nervoso estudando o que ocorre quando as coisas dão errado.

TRANSTORNOS MENTAIS E O ENCÉFALO

O comportamento humano é o produto da atividade encefálica, e o encéfalo é o produto de dois fatores que interagem: a hereditariedade e o ambiente. Obviamente, um fator determinante de sua individualidade é o seu DNA, que, a menos que você tenha um irmão gêmeo idêntico, é único. Isso significa que, fisicamente, o seu encéfalo é diferente de todos os outros, assim como suas digitais. O segundo fator que faz de seu encéfalo uma entidade única é sua história de experiências pessoais. As experiências podem incluir traumas e doenças, mas, como vimos no caso da plasticidade do mapa somatossensorial (Capítulo 12), a própria percepção sensorial do ambiente pode produzir marcas permanentes no encéfalo. (Retornaremos a esse tema na Parte IV deste livro, quando discutirmos desenvolvimento, aprendizado e memória.) Assim, apesar da semelhança física que você compartilha com seu irmão gêmeo idêntico, em uma escala mais fina, nem seus encéfalos, nem seus comportamentos são idênticos. Para complicar mais um pouco as coisas, variações na composição genética e nas experiências fazem o encéfalo apresentar diferentes suscetibilidades a modificações por experiências subsequentes. São essas variações genéticas e de experiência, todas expressas, em última análise, via mudanças físicas no encéfalo, que levam ao aparecimento da diversa variedade de comportamentos exibidos pela população humana.

A saúde e a doença são dois pontos situados em um contínuo de funções corporais, e o mesmo pode ser dito acerca da saúde mental e da doença mental. Enquanto todos temos características estranhas, um sujeito é considerado “doente mentalmente” quando tem diagnóstico de um transtorno do pensamento, do humor ou do comportamento que cause angústia ou prejuízo funcional. Uma herança infeliz de nossa antiga ignorância acerca do encéfalo é a distinção entre saúde “física” e “mental”. As raízes filosóficas dessa distinção podem ser traçadas até a proposição de Descartes de separação do corpo e da mente (ver Capítulo 1). Distúrbios do corpo (que, para Descartes, incluíam o

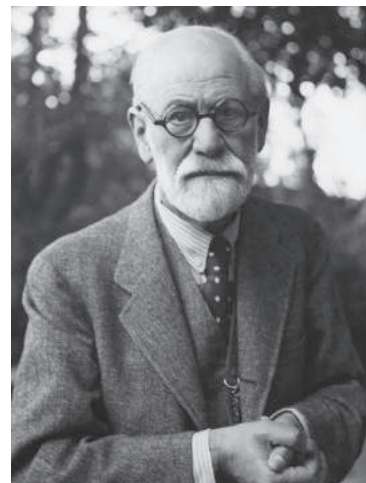
encéfalo) tinham uma base orgânica e deviam ser preocupação dos médicos e da medicina. Transtornos da mente, por outro lado, eram espirituais ou morais, e deles ocupavam-se o clero e a religião. Essa dicotomia foi reforçada pelo fato de que a maioria dos transtornos do humor, do pensamento e do comportamento vinham, até muito recentemente, resistindo às explicações e aos tratamentos de natureza biológica.

Abordagens Psicossociais dos Transtornos Mentais

Um importante avanço na secularização da doença (ou transtorno) mental foi o aparecimento da psiquiatria como uma disciplina médica voltada para o tratamento dos transtornos do comportamento humano. O neurologista e psiquiatra austríaco Sigmund Freud (1856-1939) teve uma enorme influência nesse campo, principalmente nos Estados Unidos (Figura 22.1). A teoria da *psicanálise* de Freud baseia-se em duas suposições principais: (1) que muito da vida mental é inconsciente (além da percepção consciente), e (2) que experiências passadas, em especial da infância, modelam como a pessoa sentirá e responderá ao longo de sua vida. De acordo com Freud, o transtorno mental resulta de um conflito de elementos conscientes e inconscientes da psique. A maneira de resolver esse conflito e tratar o transtorno mental seria ajudar o paciente a desvendar os segredos escondidos em seu inconsciente. Em geral, esses segredos sombrios estão relacionados com incidentes (p. ex., algum abuso sexual, físico ou mental) que ocorreram na infância e foram suprimidos pela consciência.

Uma teoria diferente acerca da personalidade, defendida pelo psicólogo B. F. Skinner (1904-1990), da Universidade Harvard, baseia-se na hipótese de que muitos comportamentos são respostas ao ambiente que são aprendidas. O *behaviorismo* rejeita a noção de conflitos reprimidos e do inconsciente e concentra-se, em vez disso, em comportamentos observáveis e seu controle pelo ambiente. No Capítulo 16, aprendemos acerca de algumas das forças que motivam o comportamento. A probabilidade de um tipo de comportamento ocorrer aumenta quando ele satisfaz uma ânsia ou produz uma sensação de prazer (reforço positivo) e diminui quando as consequências são interpretadas como não prazerosas ou insatisfatórias (reforço negativo). De acordo com essa teoria, os transtornos mentais podem representar comportamentos mal-adaptados que foram aprendidos. O tratamento consiste em tentativas ativas de “fazer desaprender” por meio de modificações do comportamento, seja pela introdução de novos tipos de reforços comportamentais, seja dando oportunidades para o paciente observar e reconhecer respostas comportamentais mais apropriadas.

Essas abordagens “psicossociais” para o tratamento do transtorno mental têm sólidas bases neurobiológicas. O encéfalo é modificado estruturalmente pelo aprendizado e por experiências precoces, e essas modificações alterarão as respostas comportamentais. O tratamento baseia-se na *psicoterapia*, o uso da comunicação verbal para ajudar o paciente. É claro que a “terapia usando a fala” não é apropriada para todos os transtornos mentais, assim como um antibiótico não é apropriado para todas as infecções. No entanto, até a recente revolução na psiquiatria biológica, variações na psicoterapia eram as únicas ferramentas disponíveis para os psiquiatras. Além disso, apesar de o fator “culpa” ter se deslocado do caráter moral para as experiências da infância, a psicoterapia acabou contribuindo para o estigma de que o transtorno mental (ao contrário das doenças físicas) poderia desaparecer pela força de vontade. O próprio Freud reconheceu as falhas da psicoterapia, escrevendo que as “deficiências na nossa descrição (psicanalítica) provavelmente desapareceriam se já estivéssemos em posição de substituir os termos psicológicos por termos fisiológicos ou químicos” (1920, p. 54). Agora, quase um século depois, as neurociências avançaram a um ponto em que esse objetivo parece atingível.



▲ FIGURA 22.1
Sigmund Freud. Freud propôs teorias psicanalíticas para a doença mental.

Abordagens Biológicas dos Transtornos Mentais

Um sucesso espetacular no diagnóstico biológico precoce e no tratamento dos transtornos mentais ocorreu, na verdade, no tempo de Freud. Um transtorno psiquiátrico importante na virada do século XX foi chamado de *paresia geral do insano*, atingindo 10 a 15% de todos os pacientes psiquiátricos internados em instituições. O transtorno tinha um curso progressivo, começando com sintomas de mania – excitação, euforia e delírios de grandeza –, evoluía para deterioração cognitiva e, por fim, paralisia e morte. Atribuído inicialmente a fatores psicológicos, foi, por fim, determinado que o transtorno era causado por uma infecção do encéfalo pelo *Treponema pallidum*, o microrganismo causador da sífilis. Uma vez que a causa foi descoberta, tratamentos cada vez mais efetivos rapidamente se seguiram. Aproximadamente em 1910, o microbiologista alemão Paul Ehrlich estabeleceu que o fármaco arsfenamina podia agir como uma “bala mágica”, matando o *T. pallidum* no sangue, sem causar danos ao seu hospedeiro humano. Posteriormente, demonstrou-se que o antibiótico penicilina (descoberto, em 1928, pelo microbiologista inglês Alexander Fleming) era tão efetivo contra o *T. pallidum* que as infecções encefálicas já existentes puderam ser completamente erradicadas. Assim, quando a penicilina se tornou amplamente disponível, no final da Segunda Guerra Mundial, um importante transtorno psiquiátrico foi praticamente eliminado.

Muitos outros transtornos mentais têm suas causas biológicas estabelecidas. Por exemplo, a deficiência de niacina (uma vitamina do complexo B) na dieta pode causar agitação, dificuldade de raciocínio e depressão. A entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da Aids, no encéfalo causa problemas progressivos na cognição e no comportamento. Uma forma de transtorno obsessivo-compulsivo (discutida a seguir) tem sido relacionada com uma resposta autoimune disparada por faringite por estreptococos (faringite estreptocócica) em crianças. A compreensão das causas desses transtornos levará a tratamentos e, por fim, a curas dos transtornos mentais associados.

A Promessa e o Desafio da Medicina Molecular na Psiquiatria. Por outro lado, transtornos mentais graves também ocorrem em sujeitos bem-nutridos e livres de infecção. Embora as causas, na maioria dos casos, ainda devam ser determinadas, é seguro afirmar que as raízes desses transtornos estão em alterações na anatomia, na química ou na função encefálica. Uma nova e emocionante maneira para compreender a disfunção encefálica surgiu pelo conhecimento do genoma humano. Assim como no caso de outras doenças complexas, como o câncer, mutações gênicas podem causar ou conferir risco para doenças psiquiátricas, e grandes esforços estão sendo feitos para identificar esses genes. A abordagem que utiliza informação genética para desenvolver um tratamento é algumas vezes denominada **medicina molecular**.

Uma via do gene ao tratamento é ilustrada na Figura 22.2. A investigação do DNA de sujeitos com uma determinada doença psiquiátrica pode revelar mutações gênicas causais, que podem ser reproduzidas em camundongos geneticamente modificados. Pela comparação da neurobiologia desses animais com camundongos normais do tipo “selvagem”, os pesquisadores podem determinar quais diferenças ocorrem no funcionamento do encéfalo quando houver essas mutações. A descoberta de uma condição fisiológica anormal, ou **patofisiologia**, pode sugerir processos biológicos que podem ser alvo de farmacoterapias – por exemplo, excesso ou falta de um neurotransmissor. Se fármacos testados tiverem sucesso em testes clínicos em seres humanos, então novas terapias podem ser introduzidas para o tratamento da doença.

Apesar da enorme promessa da medicina molecular, as doenças encefálicas apresentam desafios singulares. Primeiro, os transtornos mentais são diagnosticados por médicos com base nos sinais que apresentam ou no modo como são

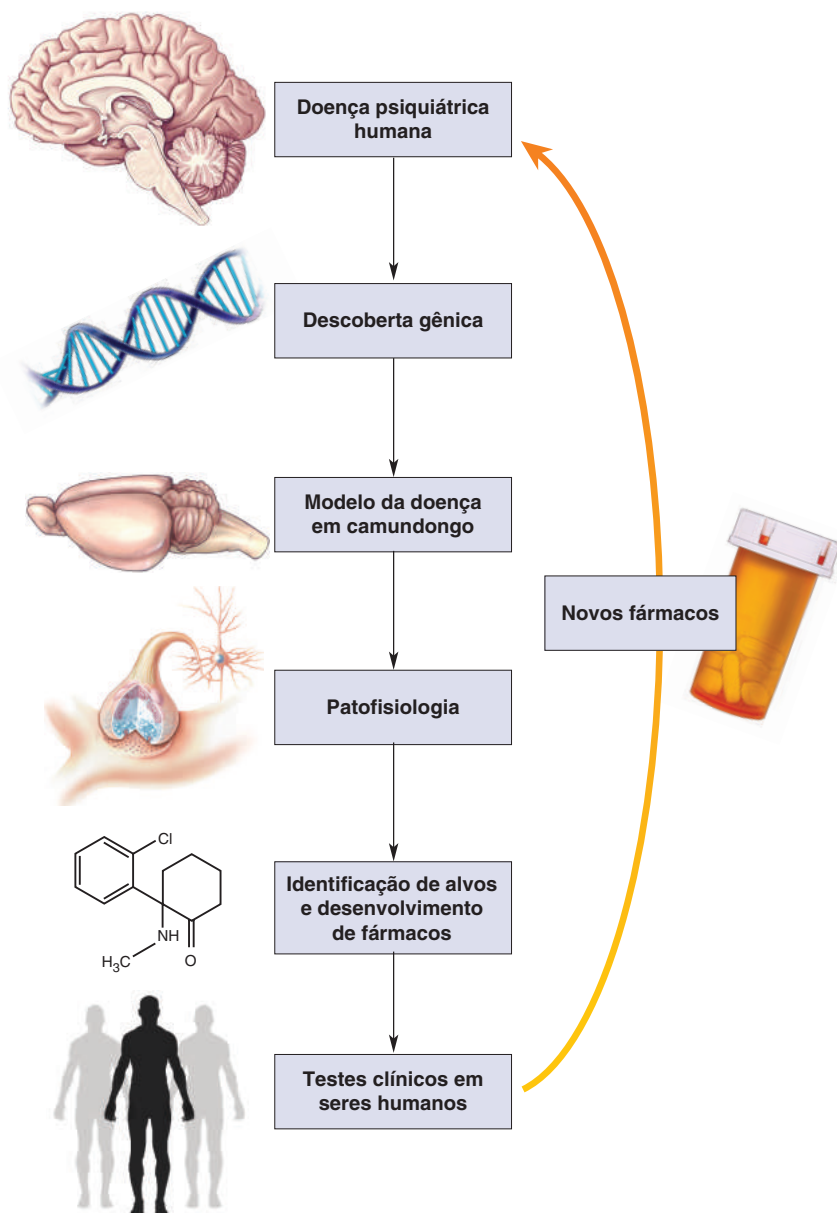


FIGURA 22.2

Medicina molecular. Uma via dos genes aos tratamentos de transtornos psiquiátricos.

descritos pelo paciente (sinais e sintomas), e não no conhecimento da causa subjacente (etiologia). Sabe-se, hoje, que o mesmo diagnóstico pode surgir a partir de distintas causas, de modo que não há um tratamento único com grande probabilidade de sucesso em todos os pacientes, o que complica os testes clínicos. Segundo, nem todas as doenças mentais têm uma clara base genética, e mesmo para aquelas que a têm, um grande número de genes pode estar implicado. Em alguns casos, parece que a patofisiologia pode ser causada por várias pequenas mutações herdadas em muitos genes diferentes. Nesses casos, embora uma única mutação não tenha grande efeito, juntas elas aumentam bastante o risco de uma doença mental (metaforicamente, algo como uma morte por mil pequenas facadas). Em outros casos, a duplicação ou deleção de um gene ou segmento de genes, que se denomina *variantes no número de cópias gênicas*, poderia ser a causa única do diagnóstico. Embora cada variante específica raramente ocorra na população humana, variações em segmentos diferentes do DNA podem resultar no mesmo diagnóstico (por analogia, morte por um tiro de arma de fogo; embora o resultado final

seja o mesmo, cada ferimento fatal pode afetar de forma única uma parte diferente do corpo). Essa complexidade genética interfere no desenvolvimento de modelos animais com ampla utilidade.

Uma nova e radical abordagem para sobrepujar esses desafios é o estudo da patofisiologia de neurônios de pacientes individuais. Não se preocupe; isso não envolve uma biópsia do encéfalo! Em vez disso, a abordagem aproveita a recente descoberta de que células da pele coletadas de um paciente podem ser tratadas com uma mistura adequada de substâncias para serem transformadas em **células-tronco pluripotentes induzidas**, ou simplesmente iPSCs (do inglês, *induced pluripotent stem cells*). O tratamento com outro conjunto de substâncias pode fazer essas células se diferenciarem em neurônios, os quais podem ser mantidos vivos em uma placa de cultura. Esses neurônios podem, então, ser comparados com neurônios de pessoas saudáveis para determinar sua patofisiologia. O principal desafio nessa abordagem, contudo, vem do fato de que o encéfalo é muito mais complicado que um neurônio isolado. O encéfalo é composto de uma miríade de tipos celulares ricamente interconectados, e mutações gênicas manifestam-se de modo distinto em diferentes tipos de neurônios. O tratamento para a patofisiologia de um neurônio pode não ser apropriado para a patofisiologia de um encéfalo.

A despeito desses lembretes cautelosos de que os encéfalos e as doenças encefálicas são extraordinariamente complexos, há muito otimismo nessa área, com a esperança de que esses desafios possam ser vencidos e que logo o serão. Estudaremos agora os principais transtornos psiquiátricos e veremos como as neurociências têm fornecido evidências para o estudo de suas possíveis causas e contribuído para seus tratamentos.

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

O medo é uma resposta adaptativa a situações de perigo. Como aprendemos no Capítulo 18, o medo é expresso pela resposta de luta ou fuga, mediada pela divisão simpática do sistema nervoso visceral (SNV) (ver Capítulo 15). Muitos medos são inatos e espécie-específicos; um camundongo não precisa aprender a temer um gato. No entanto, o medo também pode ser aprendido. Um toque em uma cerca eletrificada geralmente é mais que suficiente para que um cavalo aprenda a temê-la. O valor adaptativo do medo é evidente. Como diz o ditado dos aviadores: “Existem pilotos velhos e existem pilotos audaciosos, mas não existem pilotos velhos e audaciosos”. Contudo, o medo não é uma resposta apropriada ou adaptativa em todas as circunstâncias. A expressão inadequada de medo caracteriza os **transtornos de ansiedade**, os mais comuns dos transtornos psiquiátricos.

Uma Descrição dos Transtornos de Ansiedade

Estima-se que, a cada dado ano, mais de 15% de norte-americanos serão acometidos por um dos transtornos de ansiedade reconhecidos, listados na Tabela 22.1. Apesar de diferirem em termos dos estímulos que evocam a ansiedade (reais ou imaginários) e das respostas comportamentais que o sujeito utiliza para tentar diminuí-la, esses transtornos têm em comum a expressão patológica de medo.

O Transtorno do Pânico. *Ataques de pânico* são sentimentos repentinos de intenso terror que ocorrem sem qualquer aviso. Os sintomas incluem palpitação, sudorese, tremor, dispnéia, dores no peito, náusea, tonturas, sensação de formigamento e calafrios ou “calorões”. A maioria das pessoas reporta um medo opressivo de estar morrendo ou enlouquecendo, fogem do local onde o ataque começou e, frequentemente, buscam assistência médica. Os ataques têm curta

TABELA 22.1 Transtornos de Ansiedade

Nome	Descrição
Transtorno do pânico	Frequentes ataques de pânico, consistindo em episódios discretos com início súbito, de intensa apreensão, medo extremo e terror, geralmente associados a sentimentos de morte iminente
Agorafobia	Ansiedade acerca de, ou evitação de, lugares ou situações de que escapar pode ser difícil ou embaraçoso, ou em que o socorro pode não ser possível no caso de um ataque de pânico
Transtorno de ansiedade generalizada	Mínimo de seis meses de ansiedade e apreensão persistente e excessiva
Fobias específicas	Ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a determinado objeto ou situação temidos, geralmente levando a comportamento de evitação
Fobia social	Ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a certas situações sociais ou desempenhos, geralmente levando a comportamentos de evitação

Fonte: adaptada da American Psychiatric Association (Associação Psiquiátrica Americana), 2013.

duração, geralmente durando menos de 30 minutos. Ataques de pânico podem ocorrer em resposta a estímulos específicos. Eles podem ser uma característica de uma série de transtornos de ansiedade, mas também podem ocorrer espontaneamente.

A condição que os psiquiatras chamam de **transtorno do pânico** é caracterizada por ataques de pânico recorrentes, aparentemente não provocados, seguidos de uma preocupação persistente acerca da possibilidade de sofrer novos ataques. Cerca de 2% da população sofre de transtorno do pânico, que é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. Sua manifestação inicial ocorre comumente após a adolescência e antes dos 50 anos. Metade dos sujeitos que sofrem de transtorno do pânico também apresentarão depressão maior (ver a seguir), e 25% deles poderão tornar-se alcoolistas ou desenvolver problemas com outras drogas de abuso.

Agorafobia. A agorafobia (do grego, “medo de praças abertas”) caracteriza-se por uma grave ansiedade com respeito a estar em situações das quais parece difícil ou embaraçoso escapar. A ansiedade leva os pacientes a evitar situações percebidas irracionalmente como ameaçadoras, como ficar sozinho fora de casa, em uma multidão, em um carro ou avião, em uma ponte ou em um elevador. A agorafobia é frequentemente uma consequência adversa do transtorno do pânico, como descrito na situação do Quadro 22.1. Cerca de 5% da população é agorafóbica, com a incidência em mulheres sendo duas vezes maior do que em homens.

Outros Transtornos Caracterizados por Aumento da Ansiedade

Diversos transtornos que não mais são classificados pela Associação Psiquiátrica Norte-Americana como “transtornos da ansiedade” são ainda assim caracterizadas por aumento da ansiedade. Dois dos mais prevalentes entre eles são o transtorno do estresse pós-traumático e o transtorno obsessivo-compulsivo.

Transtorno do Estresse Pós-Traumático. Para um patologista, um trauma seria um ferimento causado por violência súbita. No âmbito da psiquiatria, o termo refere-se a ferimentos psicológicos resultantes de viver ou testemunhar um ou mais eventos chocantes. Uma consequência de longa duração pode ser o transtorno do estresse pós-traumático, ou TEPT. Os sintomas do TEPT podem



QUADRO 22.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Agorafobia com Ataques de Pânico

Para que se possa compreender a angústia e a perturbação causadas pelos transtornos de ansiedade, veja esta descrição de caso, extraída do livro *The broken Brain* (*O Encéfalo Quebrado*), de Nancy C. Andreasen:

Greg Miller é um programador de computador de 27 anos, solteiro. Quando lhe foi perguntado a respeito de seu maior problema, ele respondeu: “Eu tenho medo de sair de casa ou dirigir meu carro”.

Os problemas do paciente começaram há aproximadamente um ano. Na época, ele estava dirigindo sobre uma ponte que devia atravessar todos os dias para ir ao trabalho. Enquanto dirigia em meio ao zumbido de um tráfego de seis pistas, ele começou a pensar (como geralmente fazia) em como seria horrível sofrer um acidente naquela ponte. Seu pequeno e vulnerável conversível VW poderia ser esmagado como uma lata de alumínio, e ele poderia morrer sangrando, com dor, ou poderia ficar aleijado para toda a vida. Seu carro poderia mesmo ser arremessado pela lateral da ponte e mergulhar no rio.

Enquanto pensava a respeito dessas possibilidades, ele foi ficando incrivelmente tenso e ansioso. Olhou para os carros à sua volta e ficou com medo de bater em algum deles. Sentiu, então, uma intensa onda de medo e pânico. Seu coração começou a bater forte, e ele sentiu como se fosse sufocar. Começou a respirar mais e mais fundo, mas isso só aumentou sua sensação de sufocamento. Seu peito ficou apertado, e ele começou a achar que poderia morrer de um ataque cardíaco. Ele estava certo de que alguma coisa horrível iria acontecer com ele logo mais. Parou, então, o carro na faixa da direita, para tentar restabelecer o controle sobre seu corpo e seus sentimentos. Um engarrafamento formou-se atrás dele, com muitos carros buzinando, enquanto os motoristas passando por ele gritavam obscenidades. Para piorar seu estado de terror, passou também a se sentir mortificado. Cerca de três minutos mais tarde, o sentimento de pânico

foi diminuindo, e ele foi capaz de prosseguir ao longo da ponte e chegar ao trabalho. Durante o resto do dia, entretanto, ele ficou apreensivo, sem saber se conseguiria ou não voltar para casa, em sua jornada sobre a ponte, sem vivenciar novamente aquele medo incapacitante.

Ele foi capaz de fazê-lo nesse dia, porém, nas semanas seguintes, começou a experimentar ansiedade toda vez que se aproximava da ponte, e em três ou quatro ocasiões ele teve ataques de pânico recorrentes. Esses ataques começaram a ocorrer mais frequentemente, até se tornarem diários. A essa altura, ele estava completamente dominado pelo medo e começou a permanecer em casa, dizendo no trabalho, todos os dias, que estava doente. Ele sabia que seu principal sintoma era um medo irracional de dirigir na ponte, mas também achava possível que tivesse algum problema cardíaco. Consultou o médico da família, que não achou qualquer evidência de alguma doença grave e lhe disse que seu problema era ansiedade excessiva. O médico proscreveu-lhe um tranquilizante e disse para ele tentar voltar ao trabalho.

Nos seis meses seguintes, Greg lutou contra o medo de dirigir na ponte. Ele não tinha muito sucesso e frequentemente faltava ao trabalho. Finalmente, ele foi colocado de licença por alguns meses e foi aconselhado pelo médico da empresa a procurar tratamento psiquiátrico. Greg estava relutante e embaraçado e, em vez de fazer isso, ficou em casa a maior parte do tempo, lendo, ouvindo música, jogando xadrez com o computador e fazendo várias coisas nas proximidades de casa. Desde que ficasse em casa, ele tinha poucos problemas com relação à ansiedade ou aos terríveis ataques de pânico. No entanto, quando tentava dirigir seu carro, mesmo que para um centro de compras próximo, ele, às vezes, voltava a sofrer de ataques de pânico. Consequentemente, passou a ficar em casa durante praticamente todo o dia e logo tornou-se um tipo recluso. (Andreasen, 1984, pp. 65-66.)

incluir aumento na ansiedade, memórias intrusivas, sonhos ou lampejos de memórias das experiências traumáticas, irritabilidade e embotamento emocional. O TEPT afeta 3,5% da população adulta nos Estados Unidos.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Pessoas com **transtorno obsessivo-compulsivo** (TOC) têm *obsessões*, que são pensamentos, imagens, ideias ou impulsos recorrentes, intrusivos, que a pessoa percebe como inapropriados, grotescos ou proibidos. São temas comuns pensamentos de contaminação com germes ou fluidos corporais, ideias de que se tenha inadvertidamente causado mal a alguém e impulsos violentos ou sexuais. Esses pensamentos são reconhecidos pelo sujeito afetado como estranhos e evocam considerável ansiedade. Pessoas com TOC também têm *compulsões*, que são comportamentos ou atos mentais repetitivos, executados para reduzir a ansiedade associada às obsessões. Exemplos são as repetidas lavagens de mãos, ou o contar e conferir para se ter certeza de que alguma coisa não está fora do lugar. O TOC afeta mais de 2% da população, com igual incidência entre homens e mulheres. Esse transtorno geralmente aparece no início da vida adulta, e os sintomas flutuam em resposta aos níveis de estresse.

As Bases Biológicas dos Transtornos de Ansiedade

Uma predisposição genética foi estabelecida para muitos transtornos da ansiedade, ao passo que outros transtornos de ansiedade parecem ter suas raízes mais ligadas à ocorrência de eventos estressantes da vida.

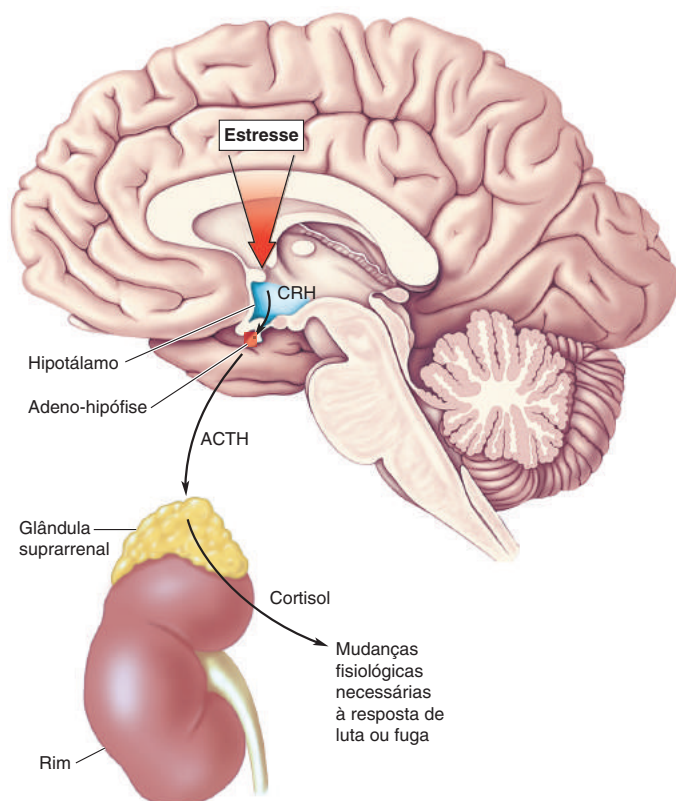
O medo é normalmente evocado por um estímulo ameaçador, chamado de *estressor*, e manifesta-se por uma resposta conhecida como resposta ao estresse. Como mencionado anteriormente, a relação estímulo-resposta pode ser reforçada pela experiência (lembre-se do cavalo e da cerca eletrificada), mas também pode ser enfraquecida. Considere, por exemplo, um esquiador profissional que já não vê uma súbita queda como algo amedrontador. Uma pessoa saudável regula a resposta ao estresse por meio do aprendizado. A característica dos transtornos de ansiedade é uma resposta inadequada ao estresse, quando o estressor não está presente ou quando não houver ameaça imediata. Assim, uma chave para se compreender a ansiedade é saber como a resposta ao estresse é regulada pelo encéfalo.

A Resposta ao Estresse. A *resposta ao estresse* é a reação coordenada a estímulos ameaçadores. É caracterizada pelos seguintes aspectos:

- Comportamento de esquiva.
- Aumento na vigilância e no alerta.
- Ativação da divisão simpática do SNV.
- Liberação de cortisol a partir das glândulas suprarrenais.

Não deve ser surpresa que o hipotálamo esteja envolvido centralmente na orquestração de respostas humorais, visceromotoras e somatomotoras (ver Capítulos 15 e 16). Para se ter uma ideia de como essa resposta é regulada, nos concentraremos na resposta humoral, que é mediada pelo **eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA)** (Figura 22.3).

Como vimos no Capítulo 15, o hormônio cortisol (um glicocorticoide) é liberado do córtex da glândula suprarrenal em resposta a um aumento nos níveis

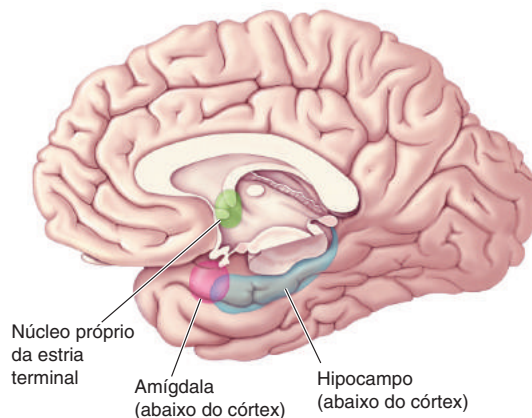


◀ FIGURA 22.3

O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O eixo HPA regula a secreção de cortisol pela glândula suprarrenal em resposta ao estresse. O CRH é o mensageiro químico entre o núcleo paraventricular do hipotálamo e a adeno-hipófise. O ACTH liberado pela hipófise viaja pela circulação sanguínea até a glândula suprarrenal, localizada acima do rim, estimulando a liberação de cortisol. O cortisol contribui para a resposta fisiológica do corpo ao estresse.

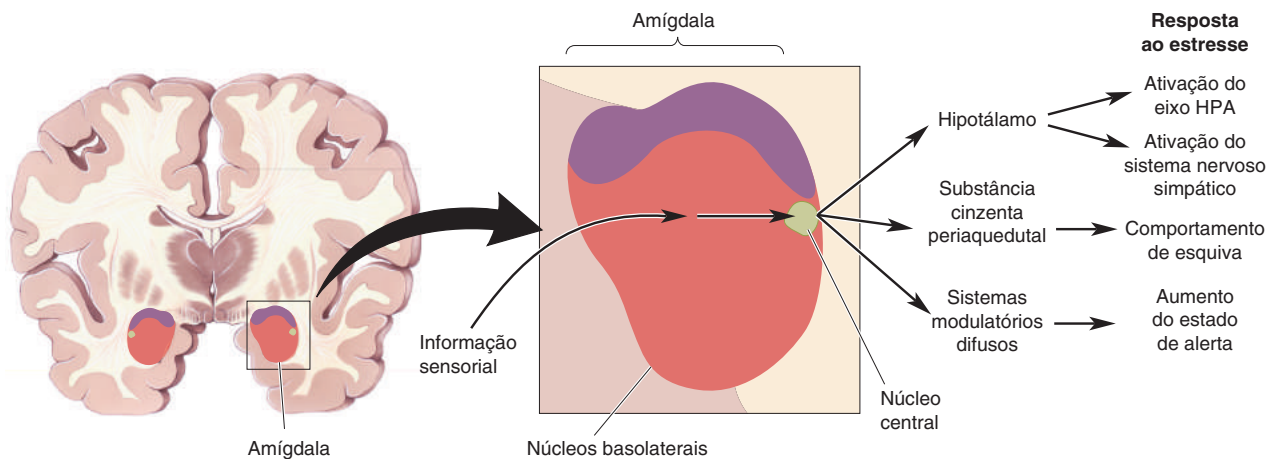
► FIGURA 22.4

Localização da amígdala e do hipocampo.



sanguíneos do **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**. O ACTH é liberado pela adeno-hipófise em resposta ao **hormônio liberador de corticotrofina (CRH)**. O CRH é liberado no sangue da circulação portal pelos neurônios neurosecretores parvocelulares, que se localizam no núcleo paraventricular do hipotálamo. Assim, essa parte da resposta de estresse pode ser traçada até a ativação dos neurônios que contêm CRH no hipotálamo. Muito pode ser aprendido acerca dos transtornos de ansiedade se compreendermos como é regulada a atividade desses neurônios. Por exemplo, os camundongos manipulados geneticamente para que ocorra a superexpressão de CRH apresentam aumento de comportamentos que podem ser interpretados como maior “ansiedade”. Quando os receptores para CRH são eliminados geneticamente, os camundongos apresentam menos comportamentos desse tipo do que animais normais.

A Regulação do Eixo HPA pela Amígdala e pelo Hipocampo. Os neurônios CRH do hipotálamo são regulados por duas estruturas que já foram estudadas em capítulos anteriores: a *amígdala* e o *hipocampo* (Figura 22.4). Como aprendemos no Capítulo 18, a amígdala é crítica para a resposta de medo. As informações sensoriais entram via amígdala basolateral, onde são processadas e retransmitidas para neurônios no núcleo central. Quando o núcleo central da amígdala se torna ativo, a resposta ao estresse é acionada (Figura 22.5). A ativação inadequada da amígdala, que pode ser medida por meio de imageamento



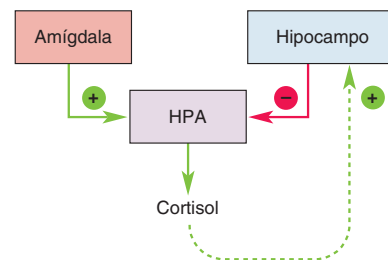
▲ FIGURA 22.5

Controle da resposta ao estresse pela amígdala. A amígdala recebe informação sensorial ascendente do tálamo e recebe aferências descendentes do neocórtex. Essas informações são integradas pelos núcleos basolaterais e retransmitidas para o núcleo central. A ativação do núcleo central leva à resposta ao estresse.

por ressonância magnética funcional (IRMf) (ver Quadro 7.3), tem sido relacionada com alguns transtornos de ansiedade. A jusante da amígdala está uma coleção de neurônios, chamada de *núcleo próprio da estria terminal*. Os neurônios desse núcleo ativam o eixo HPA e a resposta ao estresse.

O eixo HPA também é regulado pelo hipocampo. No entanto, a ativação do hipocampo suprime, em vez de estimular, a liberação de CRH. O hipocampo contém numerosos **receptores para glicocorticoides**, que são ativados pelo cortisol liberado pela glândula suprarrenal em resposta à ativação do eixo HPA. Assim, o hipocampo normalmente participa da regulação por retroalimentação do eixo HPA, inibindo a liberação de CRH (e a subsequente liberação de ACTH e cortisol) quando o cortisol circulante está em níveis muito altos. A exposição contínua ao cortisol, como ocorre durante os períodos de estresse crônico, pode levar à retração das ramificações e à morte dos neurônios hipocámpais em experimentos realizados em animais (ver Quadro 15.1). Essa degeneração do hipocampo pode estabelecer um círculo vicioso, no qual a resposta ao estresse se torna mais pronunciada, levando a uma maior liberação de cortisol e maiores danos ao hipocampo. Estudos de imageamento do cérebro humano têm mostrado uma redução no volume do hipocampo em alguns pacientes com TEPT.

Em resumo, a amígdala e o hipocampo regulam o eixo HPA e a resposta ao estresse de modo coordenado (Figura 22.6). Os transtornos de ansiedade têm sido relacionados tanto com a hiperatividade da amígdala quanto com a diminuição da resposta do hipocampo. É importante termos em mente, porém, que tanto a amígdala quanto o hipocampo recebem informação altamente processada do neocórtex. De fato, outro achado consistente em seres humanos com transtornos de ansiedade tem sido a atividade elevada do córtex pré-frontal.



▲ FIGURA 22.6

Regulação coordenada do eixo HPA pela amígdala e pelo hipocampo.

A ativação da amígdala estimula o eixo HPA e a resposta ao estresse (linhas verdes). A ativação do hipocampo, por outro lado, suprime a atividade do eixo HPA (linha vermelha). O hipocampo tem receptores glicocorticoides sensíveis ao cortisol circulante. Assim, o hipocampo é importante para a regulação do eixo HPA por retroalimentação, prevenindo a liberação excessiva de cortisol.

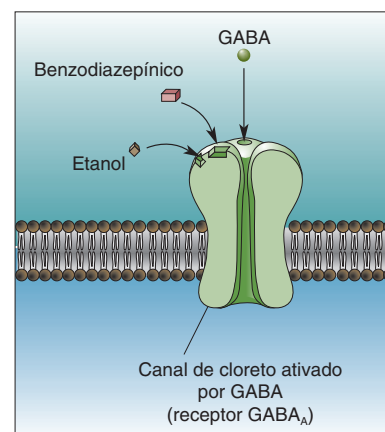
Tratamentos para os Transtornos de Ansiedade

Muitos tratamentos para os transtornos de ansiedade estão disponíveis. Em muitos casos, os pacientes respondem bem à psicoterapia e ao aconselhamento; em outros casos, medicações específicas são mais efetivas.

Psicoterapia. Como vimos, existe um forte componente de aprendizado no medo, portanto não é surpresa que a psicoterapia pode ser um tratamento efetivo para muitos dos transtornos de ansiedade. O terapeuta aumenta gradualmente a exposição do paciente aos estímulos que produzem ansiedade, reforçando a noção de que os estímulos não são perigosos. No nível neurobiológico, o propósito da psicoterapia é alterar as conexões no cérebro, de modo que esses estímulos, imaginários ou reais, não mais evoquem a resposta ao estresse.

Medicações Ansiolíticas. Medicamentos que reduzem a ansiedade, chamados de **ansiolíticos**, atuam alterando a transmissão sináptica química no cérebro. As principais classes de fármacos utilizados atualmente para o tratamento dos transtornos de ansiedade são os benzodiazepínicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Lembre-se que o ácido γ -aminobutírico (GABA) é um importante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Receptores GABA_A são canais de cloreto acionados pelo GABA que medeiam potenciais pós-sinápticos inibitórios rápidos (ver Capítulo 6). Uma ação apropriada do GABA é um fator crítico para o funcionamento adequado do cérebro: inibição em excesso resulta em coma, e pouca inibição resulta em crises convulsivas. Além do sítio de ligação para o GABA, o receptor GABA_A contém outros sítios de ligação, onde substâncias específicas podem atuar, modulando de forma poderosa a função do canal. Os **benzodiazepínicos** ligam-se a um desses sítios e atuam no sentido de tornar o GABA muito mais efetivo em abrir o canal e produzir a inibição (Figura 22.7). O sítio onde os benzodiazepínicos se ligam no receptor



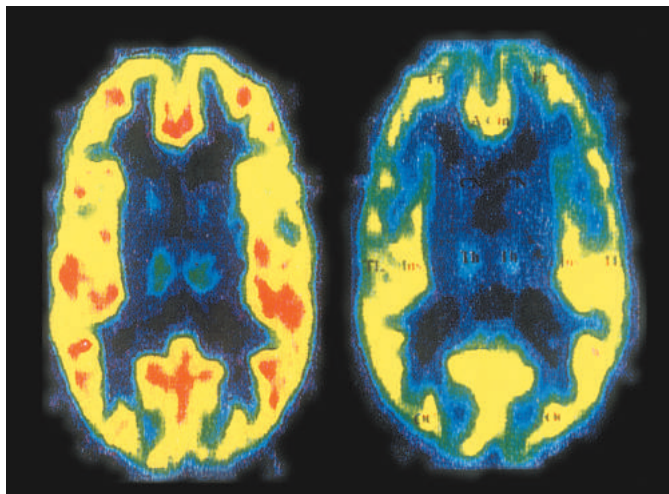
▲ FIGURA 22.7

A ação dos benzodiazepínicos.

Os benzodiazepínicos ligam-se a um sítio do receptor GABA_A, tornando-o muito mais responsivo ao GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do prosencéfalo. O etanol pode ligar-se a um sítio diferente, no mesmo receptor, também tornando mais responsivo ao GABA.

► FIGURA 22.8

Diminuição da ligação de benzodiazepínicos marcados (radioativos) em um paciente com transtorno do pânico. Imagem por TEP no plano horizontal do encéfalo de uma pessoa sadia (à esquerda) e de uma pessoa com transtorno do pânico (à direita). O código de cores indica o número de sítios de ligação para os benzodiazepínicos no encéfalo (cores quentes indicam maior quantidade; cores frias, menor). O córtex frontal, na parte superior da imagem, mostra menos sítios de ligação no sujeito com transtorno do pânico. (Fonte: Malizia et al., 1998, Fig. 1.)



parece ser usado, normalmente, por um ligante químico de ocorrência natural no encéfalo, apesar de a identidade dessa molécula endógena ainda não ser conhecida.

Os benzodiazepínicos, dos quais provavelmente o Valium (ou diazepam) é o mais conhecido, são altamente efetivos para o tratamento da ansiedade aguda. De fato, praticamente todas as substâncias que estimulam a ação do GABA são ansiolíticas, incluindo o ingrediente ativo nas bebidas alcoólicas, o etanol. A redução da ansiedade provavelmente pode explicar, pelo menos em parte, o amplo uso social do álcool. Os efeitos ansiolíticos do etanol também são um motivo óbvio para o fato de os distúrbios da ansiedade e o abuso do álcool andarem juntos.

Podemos inferir que os efeitos calmantes dos benzodiazepínicos se devem à supressão da atividade dos circuitos encefálicos utilizados na resposta ao estresse. O tratamento com benzodiazepínicos talvez seja necessário para restaurar a função normal desses circuitos. De fato, um estudo com pacientes com transtorno do pânico usando tomografia por emissão de pósitrons (TEP) (ver Quadro 7.3) mostrou que o número de sítios de ligação para benzodiazepínicos estava reduzido em regiões do córtex frontal que mostram exacerbada responsividade durante a ansiedade (Figura 22.8). Esses achados são promissores, não somente porque podem revelar os sítios de ação dos benzodiazepínicos no encéfalo, mas também porque sugerem que uma alteração na regulação endógena dos receptores GABA seja uma causa dos transtornos de ansiedade.

Os **inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)** são amplamente utilizados no tratamento de transtornos de humor, como discutiremos brevemente. Os ISRS, contudo, são também altamente efetivos no tratamento de outros transtornos psiquiátricos, incluindo, particularmente, o TOC. Lembre-se que a serotonina é liberada em todo o encéfalo por um sistema modulatório difuso, que se origina dos núcleos da rafe, no tronco encefálico (Figura 15.13). As ações da serotonina são mediadas principalmente por receptores ligados à proteína G e são encerradas pela recaptação no terminal axonal, via proteínas transportadoras de serotonina. Assim, exatamente como expresso pelo seu nome, os ISRS prolongam as ações da serotonina liberada, inibindo sua recaptação, de modo que ela possa continuar a agir nos seus receptores. Em um estudo recente, a presença em algumas famílias de uma rara mutação no gene do transportador de serotonina estava associada à presença de TOC, constituindo outra evidência do envolvimento da serotonina nas origens dessa doença.

Diferentemente dos benzodiazepínicos, entretanto, a ação ansiolítica dos ISRSs não é imediata. Os efeitos terapêuticos desenvolvem-se lentamente,

durante semanas, em resposta a doses regulares diárias. Esse achado indica que o aumento imediato na serotonina extracelular causado pelos ISRS *não é* responsável pelo efeito ansiolítico. Ao contrário, o efeito parece ser devido a uma adaptação do sistema nervoso aos níveis encefálicos cronicamente elevados de serotonina, via alguma mudança estrutural ou funcional que ainda não está bem compreendida. Retornaremos à discussão acerca das ações dos ISRS quando discutirmos a depressão. No contexto dos transtornos de ansiedade, entretanto, é muito interessante que uma das respostas adaptativas aos ISRSs seja um aumento dos receptores para glicocorticoides no hipocampo. Os ISRSs podem diminuir a ansiedade, aumentando a regulação por retroalimentação negativa dos neurônios CRH no hipotálamo (ver Figura 22.6).

Embora os benzodiazepínicos e os ISRSs tenham se mostrado efetivos no tratamento de uma grande variedade de transtornos de ansiedade, novos fármacos estão sendo desenvolvidos com base em nosso conhecimento da resposta ao estresse. Um alvo promissor para novos fármacos são os receptores para o CRH. O CRH não é utilizado somente pelos neurônios hipotalâmicos para controlar a liberação de ACTH da hipófise, mas também é utilizado como neurotransmissor em alguns circuitos centrais envolvidos na resposta ao estresse. Por exemplo, alguns neurônios do núcleo central da amígdala contêm CRH, e injeções de CRH no encéfalo podem produzir uma resposta ao estresse completa e sinais de ansiedade. Assim, existe a possibilidade de que os antagonistas dos receptores de CRH sejam úteis no tratamento dos transtornos de ansiedade.

TRANSTORNOS DO HUMOR

Humor é o termo médico para estado emocional ou afetivo; **transtornos do humor** são transtornos afetivos. A cada dado ano, mais de 9% da população sofrerá de um dos transtornos do humor.

Uma Descrição dos Transtornos do Humor

Um sentimento ocasional e breve de humor deprimido – “nostalgia” — é uma resposta comum a eventos da vida, como luto ou desapontamento, e não chamaremos isso de transtorno. O transtorno do humor que os psiquiatras e psicólogos chamam de *depressão* é, entretanto, algo mais prolongado e muito mais grave, caracterizado por sentimentos de falta de controle sobre o próprio estado emocional. A depressão pode ocorrer subitamente, geralmente sem uma causa externa óbvia, e, se não for tratada, pode durar de 4 a 12 meses.

A depressão é uma doença séria. É a principal causa de suicídio, que ceifa mais de 38 mil vidas por ano nos Estados Unidos. A depressão também está amplamente distribuída. Talvez até 20% da população sofrerá um episódio importante e incapacitante de depressão ao longo de suas vidas. Em outro grupo de pacientes com transtorno bipolar, episódios de depressão são intercalados com períodos de mania que também podem ser perigosos.

A Depressão Maior. O transtorno mental conhecido como **depressão maior** é o transtorno do humor mais comum, afetando 6% da população todos os anos. Os principais sintomas são o humor deprimido e a diminuição do interesse ou prazer em todas as atividades. Para se fazer o diagnóstico de depressão maior, esses sintomas devem estar presentes todos os dias durante um período de pelo menos 2 semanas, sem qualquer relação óbvia com situações de luto. Outros sintomas também podem ocorrer, incluindo:

- Perda de apetite (ou aumento do apetite).
- Insônia (ou hipersônia).
- Fadiga.

- Sentimento de inutilidade e de culpa.
- Redução na capacidade de concentração.
- Pensamentos recorrentes de morte.

Episódios de depressão maior raramente duram mais de 2 anos, embora o transtorno apresente um curso crônico e sem remissão em cerca de 17% dos pacientes. Sem tratamento, contudo, a depressão retornará em 50% dos casos e, após três ou mais episódios, as probabilidades de recorrência aumentam para mais de 90%. Uma outra expressão da depressão, que aflige 2% da população adulta, é chamada de *distímia*. Embora mais leve do que a depressão maior, a *distímia* tem um curso crônico e “arrastado” e raramente desaparece de forma espontânea. A depressão maior e a *distímia* são duas vezes mais comuns em mulheres do que em homens.

O Transtorno Bipolar. Assim como a depressão maior, o **transtorno bipolar** é uma doença recorrente do humor. Ele consiste em episódios repetidos de mania, ou episódios mistos de mania e depressão, sendo, portanto, também chamado de *transtorno maníaco-depressivo*. A **mania** (derivada da palavra francesa para “louco” ou “maluco”) é um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Durante a fase de mania, outros sintomas comuns incluem:

- Autoestima inflada ou grandiosidade.
- Redução da necessidade de sono.
- Loquacidade aumentada ou sentimento de pressão para continuar falando.
- Fuga de ideias ou sensação de que os pensamentos passam rápido.
- Distração.
- Aumento da atividade direcionada a objetivos.

Outro sintoma é o julgamento inadequado. Comportamentos como compras excessivas, comportamento desinibido ou ofensivo, promiscuidade sexual e outros comportamentos temerários são comuns.

De acordo com os critérios diagnósticos atuais, existem dois tipos de transtorno bipolar. O transtorno bipolar tipo I é caracterizado pelos episódios maníacos descritos acima (com ou sem crises de depressão maior) e ocorre em cerca de 1% da população, afetando igualmente homens e mulheres. O transtorno bipolar tipo II afeta cerca de 0,6% da população e é caracterizado por *hipomania*, uma forma mais leve de mania, que não está associada a ocorrência de julgamentos ou desempenho inadequados. Na verdade, a hipomania pode ser vista em alguns casos como um aumento na eficiência, nas habilidades e na criatividade (Quadro 22.2). O transtorno bipolar tipo II, no entanto, está sempre associado a episódios de depressão maior. Quando a hipomania é alternada com períodos de depressão que não são suficientemente graves para merecerem a descrição “maior” (i.e., menos sintomas e de menor duração), o transtorno é denominado *ciclotímia*.

As Bases Biológicas dos Transtornos do Humor

Assim como em muitos outros transtornos mentais, as disfunções do humor refletem a função alterada de muitas partes do encéfalo ao mesmo tempo. De que outra maneira poderíamos explicar a coexistência de sintomas que vão desde transtornos do sono e do apetite até a perda da capacidade de concentração? Por essa razão, as pesquisas têm considerado o papel dos sistemas modulatórios difusos, com seu longo alcance e seus diversos efeitos. Nos últimos anos, porém, perturbações no sistema HPA e áreas corticais relacionadas também têm sido implicadas como tendo um papel importante na depressão. Examinaremos em mais detalhes a neurobiologia dos transtornos do humor.

A Hipótese Monoaminérgica. A primeira indicação de que a depressão pode resultar de um problema nos sistemas modulatórios difusos centrais surgiu na



QUADRO 22.2 DE ESPECIAL INTERESSE

Um Laranjal Mágico em um Pesadelo

Winston Churchill as chamava de seu “cão negro”¹. O escritor F. Scott Fitzgerald frequentemente se descobria “odiando a noite em que não conseguia dormir e odiando o dia porque ele acabava e se transformava em noite”². Era o mais “terrível de todos os demônios da existência” para o compositor Hector Berlioz³. Eles estavam falando de suas crises de depressão ao longo da vida. Do poeta escocês Robert Burns ao roqueiro *grunge* americano Kurt Cobain, pessoas extraordinariamente criativas têm sofrido, de modo incomum, de transtornos do humor. Estudos biográficos de artistas reconhecidos têm sido consistentes e alarmantes: as taxas estimadas de depressão maior são cerca de 10 vezes maiores do que na população em geral, e a taxa de transtorno bipolar pode ser até 30 vezes mais alta.

Muitos artistas têm descrito suas desgraças de forma eloquente. Contudo, podem os transtornos do humor realmente reforçar o talento e a produtividade criativa? Com certeza, muitas pessoas com transtornos do humor não são artistas ou pessoas extraordinariamente criativas, e a maioria dos artistas não é maniaco-depressiva. Artistas com transtorno bipolar podem, entretanto, tirar vigor e inspiração de sua condição. Edgar Allan Poe escreveu a respeito de seus ciclos de mania e depressão: “Eu sou excessivamente preguiçoso, e maravilhosamente produtivo e dedicado – em surtos”⁴. O poeta Michael Drayton meditou acerca “dessa bela loucura... que por direito deveria possuir o encéfalo de um poeta”⁵. Estudos têm sugerido que a hipomania pode reforçar certos processos cognitivos, aumentar pensamentos originais e idiossincráticos e mesmo facilitar capacidades linguísticas. Estados maníacos também podem diminuir a necessidade de sono, encorajar concentração intensa e obsessiva, gerar autoconfiança inabalável e eliminar a preocupação com normas sociais – exatamente o que você precisaria, talvez, para desatar sua criatividade artística.

A loucura de um poeta é muito mais um flagelo do que uma inspiração. Para Robert Lowell, experiências maníacas eram “um laranjal mágico em um pesadelo”⁶. O marido de Virginia Woolf descreveu como “ela falava quase sem parar por dois ou três dias, sem prestar atenção a pessoa alguma na sala ou ao que lhe era dito”⁷. É difícil exagerar a profundidade da melancolia que pode acompanhar a depressão maior. A taxa de suicídio entre poetas famosos seria 5 a 18 vezes maior do que na população em geral. O poeta John Keats escreveu uma vez com desespero: “Estou naquele estado em que, se estivesse sob a água, mal me debateria para tentar voltar à superfície”⁸. Contudo, quando seu estado de humor foi lançado no sentido oposto, ele escreveu a mais importante parte de sua obra poética durante um período de 9 meses, em 1819, antes de morrer de tuberculose, com a idade de 25 anos. A Figura A mostra como a produção musical de Robert Schumann fluía amplamente e coincidia com as oscilações de seus episódios maniaco-depressivos.

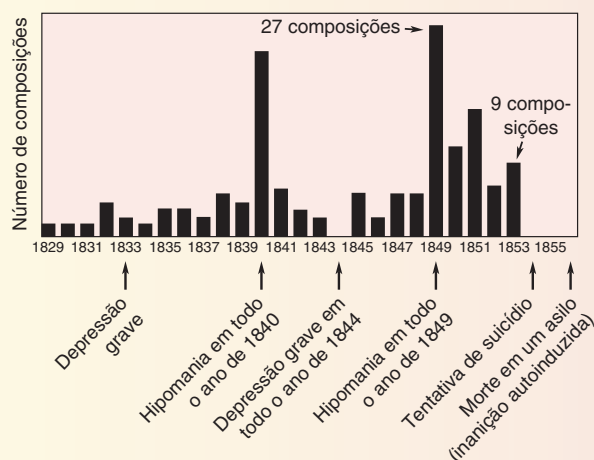


Figure A
Produção musical de Schumann. (Fonte: adaptada de Slater e Meyer, 1959).

A psiquiatra Kay Redfield Jamison sugeriu que “a depressão é uma maneira de ver o mundo através de óculos escuros, e a mania é a visão através de um caleidoscópio – frequentemente brilhante, mas rompido”⁹. Felizmente, hoje existem tratamentos efetivos para ambas as condições, pois o vidro negro e o caleidoscópio cobram um preço muito elevado.

¹Citado em Ludwig AM. 1995. *The Price of Greatness: Resolving the Creativity and Madness Controversy*. New York: Guilford Press, p. 174.

²F. Scott Fitzgerald. 1956. The Crack-Up. In *The Crack-Up and Other Stories*. New York: New Directions, pp. 69-75.

³Hector Berlioz. 1970. *The Memoirs of Hector Berlioz*, traduzido para o inglês por David Cairns. St. Albans, England: Granada, p. 142.

⁴Edgar Allan Poe. 1948. Carta a James Russell Lowell, 2 de junho, 1844. In *The Letters of Edgar Allan Poe*, Vol. 1, ed. John Wand Ostrom. Cambridge, MA: Harvard University Press, p. 256.

⁵Michael Drayton. 1753. “To my dearly beloved Friend, Henry Reynolds, Esq.; of Poets and Poesy”, linhas 109-110, *The Works of Michael Drayton, Esq.*, vol. 4, London: W. Reeve.

⁶Ian Hamilton. 1982. *Robert Lowell: A Biography*. New York: Random House, p. 228.

⁷Leonard Woolf. 1964. *Beginning Again: An Autobiography of the Years 1911 to 1918*. New York: Harcourt Brace, p. 172-173.

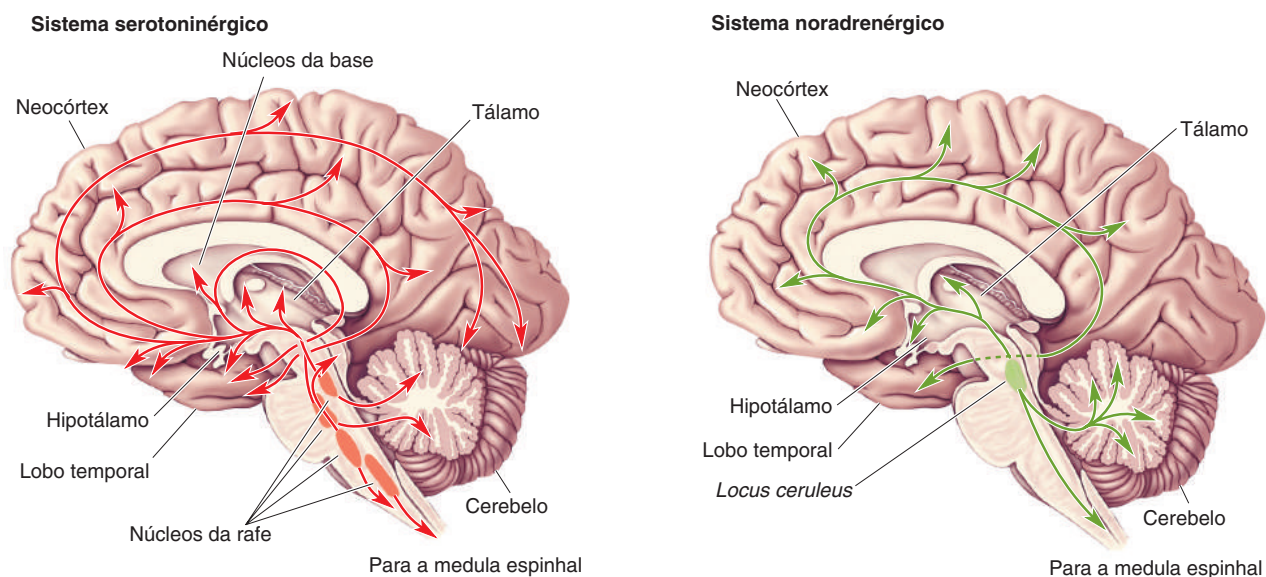
⁸Citado por Kay Jamison em uma apresentação na Depression and Related Affective Disorders Association/Simpósio John Hopkins, Baltimore, Maryland, abril de 1997.

⁹Jamison KR. Manic-depressive illness and creativity. *Scientific American* 272: 62-67.

década de 1960. Uma substância chamada de *reserpina*, inicialmente utilizada para controlar a pressão arterial, causou depressão grave em cerca de 20% dos casos. A reserpina depleta as catecolaminas e a serotonina centrais, interferindo no acúmulo desses neurotransmissores nas vesículas sinápticas. Uma outra classe de substâncias utilizadas para tratar a tuberculose causou um aumento marcante no humor. Essas substâncias inibem a *monoaminoxidase (MAO)*, a enzima que degrada catecolaminas e serotonina. Outra peça do quebra-cabeça surgiu quando os cientistas observaram que o fármaco imipramina, introduzida alguns anos antes como um antidepressivo, inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina após estas serem liberadas, incrementando, assim, suas ações na fenda sináptica. Como resultado dessas observações, os pesquisadores desenvolveram a hipótese de que o humor está fortemente relacionado aos níveis de liberação de neurotransmissores do tipo “monoaminas” – noradrenalina e/ou serotonina – no encéfalo. De acordo com essa ideia, chamada de **hipótese monoaminérgica dos transtornos do humor**, a depressão é consequência de um déficit em um desses sistemas modulatórios difusos (Figura 22.9). Na verdade, como veremos a seguir, muitos dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da depressão têm em comum o aumento da atividade nas sinapses noradrenérgicas e/ou serotoninérgicas centrais.

Uma correlação direta entre o humor e os moduladores, no entanto, é muito simplista. Talvez o problema mais intrigante seja o achado clínico de que a ação antidepressiva desses fármacos leva diversas semanas para aparecer, apesar de seus efeitos serem quase imediatos na transmissão das sinapses moduladoras. Outro problema é que outras substâncias que aumentam os níveis de noradrenalina na fenda sináptica, como a cocaína, não são efetivas como antidepressivos. Uma nova hipótese é que os fármacos efetivos promovam mudanças adaptativas a longo prazo no encéfalo, envolvendo alterações na expressão gênica, que levam à melhora da depressão. Uma adaptação ocorre no eixo HPA, o qual, como discutiremos a seguir, também está envolvido nos transtornos do humor.

A Hipótese Diátese-Estresse. Há boas evidências de que os transtornos do humor ocorram em famílias em que haja uma predisposição genética a esse



▲ FIGURA 22.9

Os sistemas modulatórios difusos implicados nos transtornos do humor. Os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, apresentados no Capítulo 15, caracterizam-se pelo amplo alcance de suas projeções axonais.

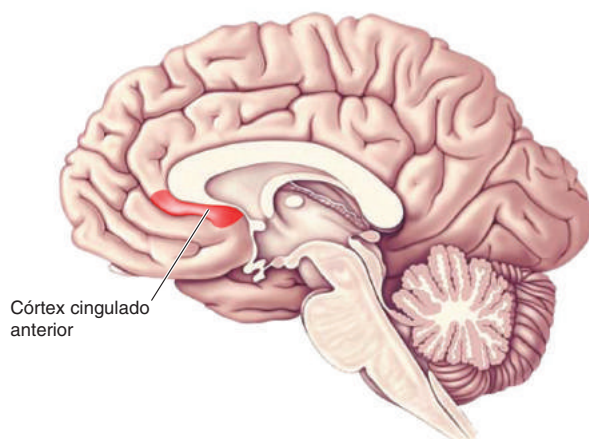
tipo de transtorno mental. O termo médico para uma predisposição para certa doença é *diátese*. Pesquisadores também têm estabelecido, no entanto, que o abuso ou a negligência no início da infância, além dos estresses da vida, são importantes fatores de risco no desenvolvimento dos transtornos do humor em adultos. De acordo com a **hipótese diátese-estresse para transtornos do humor**, o eixo HPA é o principal sítio onde influências genéticas e ambientais convergem, causando os transtornos do humor.

Como vimos, a atividade exagerada do eixo HPA está associada a transtornos de ansiedade. No entanto, a ansiedade e a depressão frequentemente coexistem (na verdade, essa “comorbidade” é regra, e não exceção). De fato, um dos achados mais robustos em toda a psiquiatria biológica é a hiperatividade do eixo HPA em pacientes com depressão grave: os níveis sanguíneos de cortisol estão elevados, assim como a concentração de CRH no líquido cerebrospinal. Poderia esse sistema HPA hiperativo e os efeitos deletérios resultantes sobre a função encefálica serem a *causa* da depressão? Os estudos com animais são muito sugestivos. Injeções de CRH no encéfalo de animais produzem efeitos comportamentais semelhantes aos da depressão maior: insônia, diminuição do apetite, diminuição do interesse sexual e, é claro, aumento na expressão de comportamentos de ansiedade.

Lembre-se que a ativação pelo cortisol dos receptores hipocampais para glicocorticoides normalmente leva a uma retroalimentação negativa do eixo HPA (ver Figura 22.6). Nos pacientes deprimidos, essa retroalimentação não funciona, o que explica por que a função do eixo HPA se encontrava hiperativa. Uma base molecular para a diminuição da resposta hipocampal ao cortisol é uma diminuição do número de receptores para glicocorticoides. E o que regula o número dos receptores para glicocorticoides? Em um paralelo fascinante com os fatores implicados nos transtornos do humor, a resposta envolve genes, monoaminas e as experiências da infância.

Receptores para glicocorticoides, como todas as proteínas, são produto da expressão gênica. Foi demonstrado, em ratos, que experiências sensoriais precoces regulam o grau de expressão gênica de receptores para glicocorticoides. Ratos que receberam muito cuidado materno quando eram filhotes expressam mais receptores glicocorticoides no seu hipocampo, menos CRH no hipotálamo e apresentam menor ansiedade quando adultos. Além disso, a influência materna pode ser substituída pela estimulação tátil dos filhotes. O estímulo tátil ativa aferências serotoninérgicas ascendentes para o hipocampo, e a serotonina causa um aumento duradouro na expressão dos genes dos receptores glicocorticoides. Mais receptores glicocorticoides permitem ao animal “lidar” melhor com o estresse quando adulto. Os efeitos benéficos da experiência, entretanto, estão restritos a um período crítico, no início da vida pós-natal; a estimulação dos ratos quando adultos não tem o mesmo efeito. O abuso e a negligência durante a infância, em adição aos fatores genéticos, são fatores conhecidos que colocam as pessoas em risco de desenvolver transtornos de ansiedade e de humor, e esses achados em animais sugerem uma causa. A elevação do CRH encefálico e a diminuição da inibição por retroalimentação do sistema HPA podem tornar o encéfalo especialmente vulnerável à depressão.

Disfunção do Córtex Cingulado Anterior. Estudos de imageamento funcional do encéfalo têm observado consistentemente aumento na atividade metabólica no estado de repouso no **córtex cingulado anterior** de pacientes deprimidos (Figura 22.10). Essa região do encéfalo é considerada um “nó” em uma extensa rede de estruturas interconectadas, que inclui outras regiões do córtex frontal, o hipocampo, a amígdala, o hipotálamo e o tronco encefálico. A hipótese de que uma disfunção do córtex cingulado anterior contribua para os sintomas da depressão maior é apoiada por diversos achados, incluindo



► **FIGURA 22.10**

O córtex cingulado anterior. A atividade nessa região, avaliada via imageamento por TEP ou por IRMf, está aumentada em pacientes que sofrem de depressão maior e é reduzida por tratamentos bem-sucedidos.

estudos mostrando que a atividade nessa região é aumentada por evocação autobiográfica de um evento triste e é reduzida após um tratamento médico bem-sucedido para a depressão. Com base nesses achados, o córtex cingulado anterior é considerado um importante elo entre um estado emocional gerado internamente e o HPA.

Tratamentos para os Transtornos do Humor

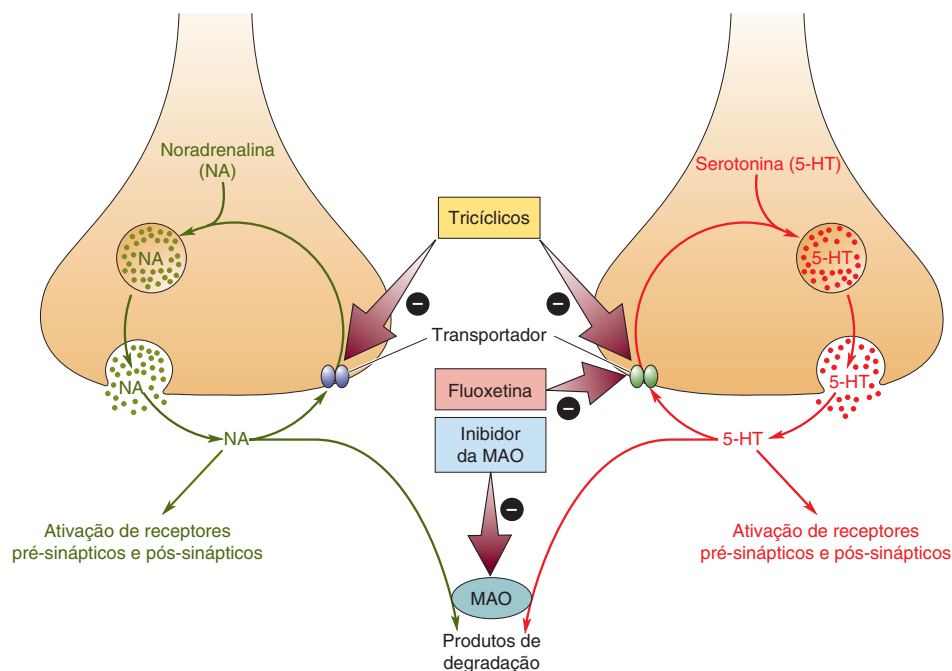
Os transtornos do humor são muito comuns e causam um enorme prejuízo à saúde, ao bem-estar e à produtividade humana. Felizmente, existem diversos tratamentos disponíveis.

Eletroconvulsoterapia. Talvez você se surpreenda ao saber que um dos mais efetivos tratamentos para depressão e mania envolve a indução de atividade convulsiva nos lobos temporais. Na **eletroconvulsoterapia (ECT)**, correntes elétricas são passadas entre dois eletrodos posicionados no escalpo. A estimulação elétrica localizada dispara uma descarga convulsiva no encéfalo, mas o paciente é anestesiado e recebe relaxantes musculares para prevenir movimentos violentos durante o tratamento. Uma vantagem da ECT é que o alívio ocorre rapidamente, algumas vezes após a primeira sessão de tratamento. Esse atributo da ECT é especialmente importante quando existe um grande risco de suicídio. Um efeito adverso, entretanto, é a perda de memória. Como veremos no Capítulo 24, as estruturas do lobo temporal, incluindo o hipocampo, têm um papel vital na memória. A ECT frequentemente prejudica memórias para eventos que ocorreram antes do tratamento, e isso pode se estender por até 6 meses no passado. Além disso, a ECT pode dificultar temporariamente o armazenamento de novas informações.

O mecanismo pelo qual a ECT alivia a depressão é desconhecido. Como já foi mencionado, entretanto, uma estrutura do lobo temporal afetada pela ECT é o hipocampo, que, como vimos, está envolvido na regulação do CRH e do eixo HPA.

Psicoterapia. A psicoterapia pode ser efetiva no tratamento de casos de depressão leve a moderada. O principal objetivo da psicoterapia é ajudar o paciente deprimido a superar a visão negativa que ele tem de si mesmo e acerca do futuro. As bases neurobiológicas desse tratamento não estão estabelecidas, embora possamos supor que estejam relacionadas com o estabelecimento de um controle cognitivo neocortical sobre os padrões de atividade em circuitos funcionalmente perturbados.

Antidepressivos. Há diversos tratamentos farmacológicos altamente efetivos para os transtornos do humor. **Fármacos antidepressivos** incluem (1) compostos tricíclicos (designados devido à sua estrutura química), como a imipramina, a qual, entre outras ações, bloqueia a recaptação de noradrenalina e de



▲ FIGURA 22.11

Fármacos antidepressivos e os ciclos bioquímicos da noradrenalina e da serotonina.

Os inibidores da MAO, tricíclicos e ISRS são utilizados como antidepressivos. Os inibidores da MAO impedem a degradação enzimática da NA e da 5-HT, aumentando sua ação. Os tricíclicos aumentam a ação da NA e da 5-HT, bloqueando sua recaptação. Os ISRS agem da mesma maneira, mas são seletivos para a serotonina.

serotonina por seus transportadores; (2) ISRS, como a fluoxetina, que atua apenas sobre terminais serotoninérgicos; (3) inibidores seletivos da receptação de NA e 5-HT, como a venlafaxina; e (4) inibidores da MAO, como a fenelzina, que reduz a degradação enzimática de serotonina e de noradrenalina (Figura 22.11). Todas essas substâncias elevam os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos no encéfalo. No entanto, como mencionamos anteriormente, suas ações terapêuticas levam semanas para se desenvolver.

A resposta adaptativa no encéfalo responsável pela eficiência clínica desses fármacos ainda não foi bem esclarecida. Ainda assim, um achado intrigante é que tratamentos clinicamente efetivos com antidepressivos atenuam a hiperatividade do sistema HPA e do córtex cingulado anterior em seres humanos. Estudos realizados em animais sugerem que esse efeito se deva, em parte, a um aumento na expressão dos receptores para glicocorticoides no hipocampo, que ocorre em resposta a uma elevação de longo prazo da serotonina. Lembre-se que o CRH tem um papel crucial na resposta do eixo HPA ao estresse. Novos fármacos que atuam como antagonistas do receptor CRH estão atualmente sendo desenvolvidos e testados. Pesquisas recentes têm mostrado também que o tratamento prolongado com ISRS aumenta a *neurogênese*, a proliferação de novos neurônios no hipocampo. (A neurogênese é discutida posteriormente, no Capítulo 23.) De modo notável, essa proliferação pode ser importante para os efeitos comportamentais benéficos dos ISRS, em parte possivelmente por promoverem um maior controle do eixo HPA pelo hipocampo.

O longo período entre o início do tratamento e o surgimento do efeito antidepressivo apresenta não apenas um mistério científico, mas também um desafio clínico. Os pacientes podem sentir-se desanimados quando suas expectativas de uma melhora dos sintomas não são alcançadas, e isso pode temporariamente exacerbar a depressão. Essa é uma limitação séria, principalmente em casos em

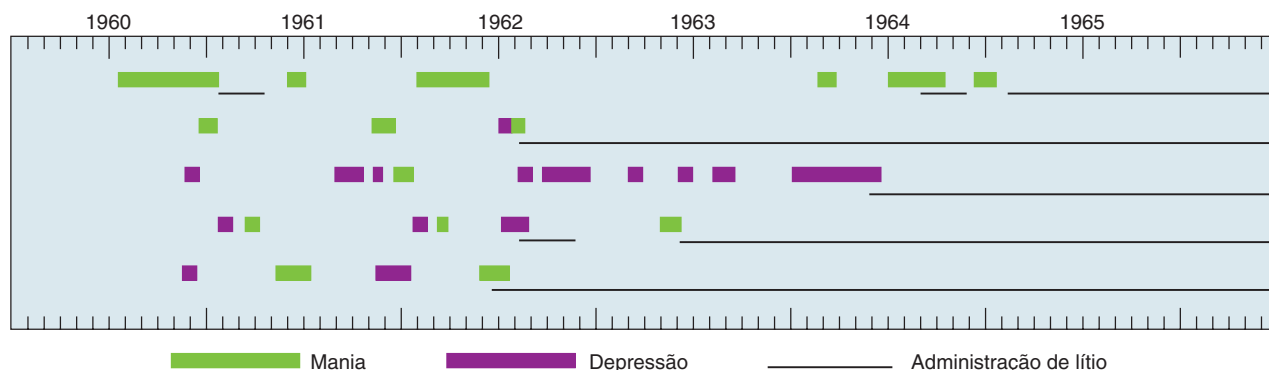
que há um alto risco de suicídio. Assim, busca-se ativamente medicamentos antidepressivos de ação rápida, que não requeiram semanas de tratamento para se tornarem efetivos. A esperança de atingir tal objetivo tem sido estimulada por achados recentes de que uma única dose intravenosa do anestésico *cetamina* pode aliviar rapidamente os sintomas da depressão e que esse efeito dura diversos dias. Embora esses achados apoiem o conceito de um antidepressivo de ação rápida, a própria cetamina não seria um tratamento prático para a depressão. Como discutiremos a seguir, no contexto da esquizofrenia, a cetamina pode causar episódios psicóticos graves que requerem hospitalização. É apenas após a substância ter sido eliminada do organismo e os sintomas psicóticos terem diminuído que são observados os efeitos antidepressivos. Desse modo, assim como ocorre com outros tratamentos médicos para a depressão, o efeito terapêutico é causado aparentemente por alguma resposta adaptativa ao fármaco. No caso da cetamina, no entanto, essa adaptação ocorre muito mais rapidamente do que para outros antidepressivos usados na prática clínica atualmente.

Lítio. Você deve estar com a impressão (correta) de que, até muito recentemente, a maioria dos tratamentos para os transtornos psiquiátricos foi descoberta basicamente ao acaso. Por exemplo, a ECT foi introduzida inicialmente na década de 1930, como um último recurso para o comportamento psicótico, com base na crença errônea de que a epilepsia e a esquizofrenia não poderiam coexistir na mesma pessoa. Apenas posteriormente demonstrou-se que a ECT era um tratamento efetivo para a depressão maior, por razões ainda desconhecidas.

Descobertas acidentais (serendipidade) ocorreram novamente quando um tratamento altamente efetivo para o transtorno bipolar foi descoberto. Na década de 1940, o psiquiatra australiano John Cade procurava substâncias psicoativas na urina de pacientes acometidos de mania. Ele injetou essa urina, ou constituintes dela, em cobaias (porquinhos-da-índia) e observou seus efeitos sobre o comportamento. Cade queria testar o efeito do ácido úrico, mas ele tinha dificuldades para solubilizá-lo. Por essa razão, ele utilizou urato de lítio, visto que essa preparação era dissolvida com facilidade e podia ser encontrada até mesmo em farmácias. Ele observou, de forma um tanto inesperada, que esse tratamento acalmava os animais (ele esperava o efeito contrário). Uma vez que outros sais de lítio também produziam esse efeito comportamental, ele concluiu que era o lítio*, e não algum constituinte da urina, o responsável. Ele foi em frente, e testou o tratamento com lítio em pacientes com mania e, surpreendentemente, o tratamento funcionou. Estudos subsequentes mostraram que o lítio é altamente eficaz em estabilizar o humor dos pacientes com transtorno bipolar, não somente prevenindo a recorrência da mania, mas também os episódios de depressão (Figura 22.12).

O **lítio** afeta os neurônios de diversas maneiras. Em solução, ele é um cátion monovalente que passa livremente através dos canais neuronais de sódio. Dentro do neurônio, o lítio previne a renovação normal de fosfatidilinositol (PIP_2), precursor de uma importante molécula de segundo mensageiro, gerada em resposta à ativação de alguns receptores para neurotransmissores acoplados à proteína G (ver Capítulo 6). O lítio também interfere nas ações da adenilato-ciclase, essencial para a geração do segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e de glicogênio sintase-cinase, uma enzima crítica para o metabolismo energético celular. O porquê de o lítio ser um tratamento tão efetivo para o transtorno bipolar, entretanto, permanece completamente

*N. de T. Uma curiosidade para os brasileiros: o descobridor do minério (petalita), no qual se detectou pela primeira vez a presença de lítio, foi nada menos que o Sr. José Bonifácio de Andrada e Silva, que publicou sua descrição, em 1800, antes de ingressar na política. O “patriarca” intuiu a presença de um álcali leve, diferente dos então conhecidos – o sódio e o potássio. Entretanto, como não fez uma análise mais cuidadosa dos componentes químicos, o crédito acabou atribuído ao sueco Arfwedson, em 1817. A propósito, o nome “lítio” deriva do grego para “pedra”, para assinalar o primeiro álcali encontrado originalmente em uma rocha, uma vez que o sódio e o potássio haviam sido detectados primeiro em plantas.



▲ FIGURA 22.12

O efeito do tratamento com lítio na estabilização do humor em cinco pacientes.

(Fonte: adaptada de Barondes, 1993, p. 139.)

desconhecido. Assim como outros antidepressivos, os efeitos terapêuticos do lítio requerem uma utilização a longo prazo. A resposta parece novamente estar em uma mudança adaptativa no sistema nervoso central (SNC), mas a natureza dessa mudança ainda não foi determinada.

Estimulação encefálica profunda. Em uma fração substancial de pacientes, a depressão grave não responde à ECT, a fármacos ou à psicoterapia. Nesses casos, medidas mais drásticas são necessárias, e uma delas implica um procedimento cirúrgico, no qual um eletrodo é implantado profundamente no encéfalo. Essa abordagem para o tratamento da depressão foi inicialmente realizada por Helen Mayberg, uma neurologista da Universidade Emory (Quadro 22.3). Lembre-se que a atividade no córtex cingulado anterior se encontra aumentada em situações de sentimentos de tristeza e é reduzida por tratamentos bem-sucedidos com medicamentos antidepressivos padrão. A observação de que a atividade nessa região não é reduzida em pacientes com depressão resistente a tratamentos inspirou Mayberg a considerar o uso de estimulação encefálica direta para modular a atividade nessa região. Embora pareça contraintuitivo, a estimulação elétrica pode *reduzir* a atividade em circuitos encefálicos cronicamente muito ativos (as razões ainda não foram esclarecidas, mas provavelmente incluem o recrutamento de neurônios inibitórios). De fato, Mayberg e uma equipe de neurocirurgiões da Universidade de Toronto descobriram que a estimulação elétrica de uma região circunscrita do córtex cingulado anterior, compreendendo a área 25 de Brodmann, podia produzir alívio imediato da depressão.

Lembre-se que, durante a maior parte dos procedimentos neurocirúrgicos, o paciente permanece acordado, o que é possível, pois não há receptores para a dor no encéfalo. Assim, os pacientes no estudo de Mayberg podiam relatar o efeito da estimulação durante a cirurgia. Eles descreviam uma “calma súbita” ou “leveza” e “desaparecimento do vazio” quando o estimulador era acionado. Esses pacientes eram liberados do hospital com os eletrodos implantados e conectados a um estimulador movido a bateria, que aplicava pulsos elétricos continuamente. A maioria dos pacientes experimentava alívio continuado dos sintomas da depressão.

Esses achados geraram considerável excitação na área, mas ainda são considerados preliminares. Estudos adicionais estão sendo realizados para confirmar esses resultados iniciais. Obviamente, a cirurgia encefálica é sempre considerada um tratamento utilizado como último recurso.

ESQUIZOFRENIA

Talvez não compreendamos completamente a gravidade dos transtornos de ansiedade ou de humor, mas temos alguma ideia acerca do que eles são, pois



QUADRO 22.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Modulando os Circuitos da Depressão

por Helen Mayberg



Nunca foi meu projeto estudar a depressão. Sou uma neurologista, e a depressão era geralmente considerada uma doença além do alcance de minha especialidade médica. Enquanto muitos pacientes com distúrbios neurológicos desenvolvem depressão, esse transtorno era frequentemente considerado como uma resposta inespecífica a um diagnóstico angustiante (AVE, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outros diagnósticos desse tipo). Além disso, era estranha a noção de que uma alteração global como a depressão pudesse estar localizada em regiões específicas do encéfalo, do modo como um déficit de linguagem pode ser traçado até perturbações em partes específicas dos lobos temporal ou frontal. Na maioria dos casos, as estratégias para estudar e tratar a depressão em pacientes neurológicos refletiam aquelas usadas em pacientes deprimidos sem uma doença neurológica identificada – o foco estava na neuroquímica encefálica –, isto é, até o início da década de 1990, quando avanços na neuroimagem mudaram esse campo.

Por volta de 2001, havíamos aprendido muito acerca da neuroanatomia funcional da depressão. Usando tomografia por emissão de pósitrons e imageamento por ressonância magnética funcional, havíamos identificado padrões de atividade que permitiam subdividir pacientes deprimidos em função de conjuntos de sintomas. Também estudamos alterações que distinguiam a resposta a fármacos antidepressivos da resposta à psicoterapia e identificamos padrões que funcionavam como linha de base e que poderiam orientar a seleção do tratamento. Um diagrama das conexões encefálicas para a depressão estava emergindo.

Foi aproximadamente nessa época que tivemos a oportunidade de examinar diretamente o papel da região do cíngulo abaixo do corpo caloso (área 25 de Brodmann) no circuito que estávamos delineando para a depressão (Figura A). Tínhamos evidências convergentes de alterações comuns nessa região ao longo de uma ampla variedade de tratamentos antidepressivos efetivos. Também sabíamos que tratamentos não responsivos estavam associados a falhas em efetuar alterações na atividade dessa região. Hipotetizamos

que o alívio dos sintomas da depressão maior poderia ser alcançado com estimulação encefálica focal, usando uma técnica neurocirúrgica bem estabelecida, utilizada para tratar a doença de Parkinson – a estimulação encefálica profunda (EEP). A implantação de eletrodos em nossa área-alvo sugerida, a substância branca da porção do cíngulo situada abaixo do corpo caloso, não seria tecnicamente mais difícil ou envolveria maiores riscos que as implantações nos núcleos da base, usadas para o tratamento da doença de Parkinson, ou assim disse o cirurgião. Estávamos convencidos de que essa estimulação deveria ser tentada, mas qual paciente seria adequado para esse procedimento?

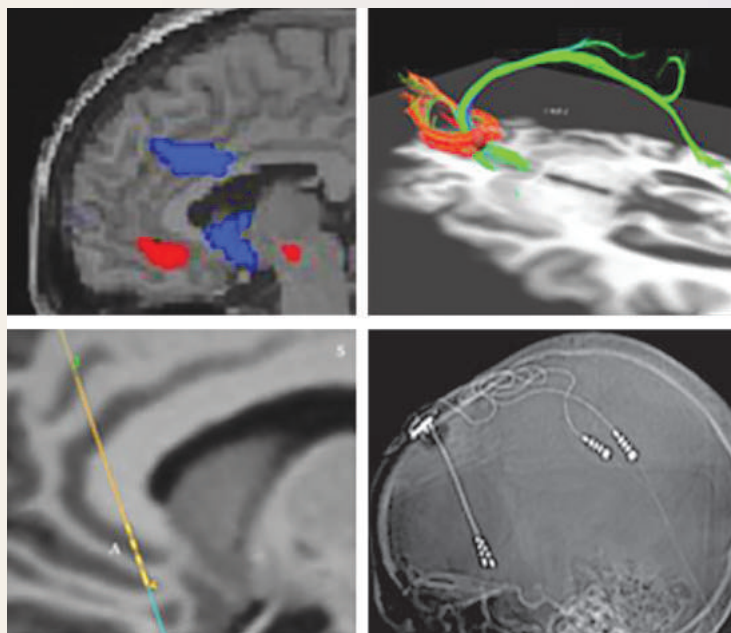
A depressão resistente a tratamentos é uma condição terrível, definida por falha em responder aos muitos tratamentos antidepressivos disponíveis, incluindo eletroconvulsoterapia. O que eu não havia considerado adequadamente em meus anos de estudo da depressão era a banalidade de nossas definições e escalas para o diagnóstico, na medida em que elas não eram capazes de prever o grau de sofrimento experimentado pelos pacientes nessa doença, que pode ser descrita apenas como uma condição maligna, um estado infiltrante de continuada dor mental e imobilidade física, sem um interruptor para “desligar” esse estado.

Ainda lembro do primeiro caso, na manhã do dia 23 de maio de 2003. Estávamos tecnicamente preparados: onde implantar, quais efeitos colaterais observar. Além desse preparo, contudo, não tínhamos quaisquer expectativas. Como poderíamos ter, quando você está fazendo algo que nunca foi feito antes? Nossa paciente estava acordada (os eletrodos para EEP são implantados usando anestesia local), e era bastante fácil monitorar o óbvio – desconforto, dor, angústia geral. O objetivo primário era implantar os eletrodos e então ligá-los e nos assegurarmos de que nada de ruim acontecesse. Nossa previsão era de que o trabalho, de fato, viria mais tarde, na medida em que testássemos vários parâmetros de estimulação para obter efeitos clínicos – um processo que, acreditávamos, levaria semanas, assim como para os tratamentos utilizando outros antidepressivos.

são extremos no espectro de estados mentais que fazem parte da experiência normal. A mesma coisa não pode ser dita em relação à esquizofrenia. Esse grave transtorno mental distorce pensamentos e percepções de modo que pessoas sadias acham difícil de compreender. A esquizofrenia é um problema importante de saúde pública, afetando 1% da população adulta. Somente nos Estados Unidos, mais de 2 milhões de pessoas sofrem desse transtorno.

Uma Descrição da Esquizofrenia

A **esquizofrenia** é caracterizada por uma perda de contato com a realidade e por perturbações de pensamento, percepção, humor e movimento. Esse transtorno se torna aparente durante a adolescência ou no início da vida adulta e, em geral, persiste ao longo de toda a vida. O nome, introduzido em 1911 pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, significa, a grosso modo, “mente dividida”, devido

**Figura A**

Atividade anormal no córtex cingulado anterior e o uso de estimulação encefálica profunda (EEP) para corrigi-la. Parte superior à esquerda: esquadramento por TEP de um paciente deprimido, demonstrando aumento no fluxo sanguíneo – indicando hiperatividade – no córtex cingulado subcaloso (em vermelho). A EEP diminui a atividade nessa região. Parte superior à direita: esquadramento usando IRM ponderada de difusão, utilizado antes da cirurgia para identificar a intersecção de três feixes de substância branca passando através da região do cingulado abaixo do corpo caloso, assim definindo a localização ótima para o implante do eletrodo para EEP. Parte inferior, à esquerda: esquadramento usando IRM estrutural, utilizado na sala de cirurgia para planejar e verificar a localização-alvo para o eletrodo de EEP implantado. Parte inferior, à direita: exame por raios X do crânio após a cirurgia, mostrando os eletrodos para EEP implantados. (Fonte: cortesia da Dra. Helen Mayberg.)

O plano era observar, manter a paciente a salvo e, se algo não parecesse bem, desligar os eletrodos. Assim, fomos pegos de surpresa quando o humor da paciente melhorou abruptamente durante o teste do segundo contato no eletrodo da esquerda. À medida que a corrente era acionada, a paciente subitamente perguntou se havíamos feito algo diferente. Ela sentia-se calma, com uma leveza e serenidade que não sentira em muito tempo. Eu estava olhando diretamente para ela, no lado não estéril da mesa cirúrgica. Seus olhos

estavam mais abertos, olhando ao redor; sua voz estava notavelmente mais alta e sua fala menos hesitante; e ela interagia mais com o ambiente e comigo. Era como se tivéssemos atingido um sítio que, literalmente, desligasse seus sentimentos “negativos”, liberando o resto do encéfalo para funcionar conforme ele quisesse. Então desligamos a corrente, de volta ao zero; o alívio dissipou-se e o vazio retornou. Aquele momento mudou tudo o que eu sabia sobre depressão e sobre como estudá-la.

à observação feita por esse psiquiatra de que muitos pacientes pareciam oscilar entre um estado normal e estados anormais.

Há, entretanto, muitas variações nas manifestações da esquizofrenia, incluindo aquelas que mostram um curso contínuo de deterioração. De fato, ainda não está claro se o que se chama de esquizofrenia é uma única doença ou se são várias doenças.

Os sintomas da esquizofrenia são divididos em duas categorias: positivos e negativos. Os *sintomas positivos* refletem a presença de pensamentos e comportamentos anormais, como os que se seguem:

- Delírios.
- Alucinações.
- Fala desorganizada.
- Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.

Os *sintomas negativos* refletem a ausência de respostas que normalmente estão presentes. Esses sintomas incluem:

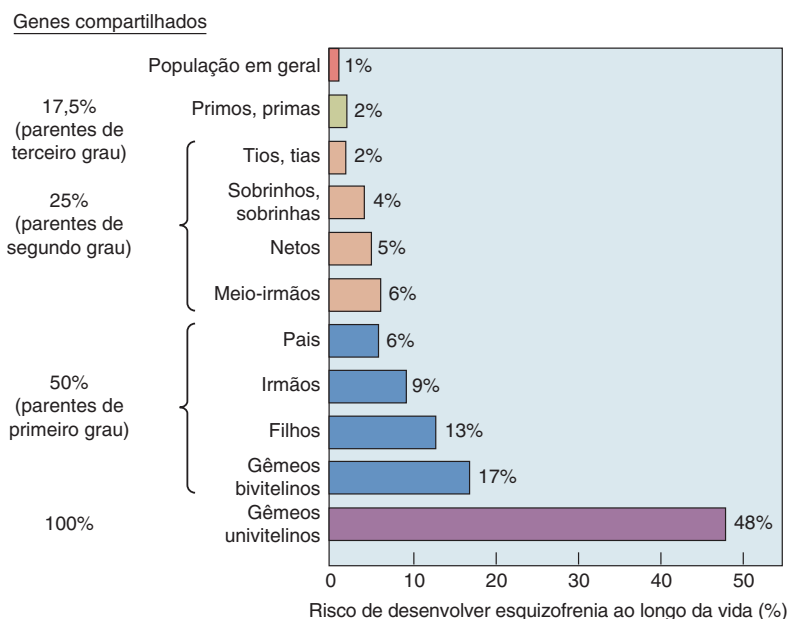
- Expressão reduzida da emoção.
- Pobreza de discurso.
- Dificuldade em iniciar comportamentos direcionados a objetivos.
- Prejuízo de memória.

Os sujeitos afetados pela esquizofrenia frequentemente apresentam delírios organizados ao redor de um tema; por exemplo, eles podem acreditar que adversários poderosos estão esperando para os capturar. Esses delírios estão geralmente acompanhados por alucinações auditivas (p. ex., ouvem vozes imaginárias) relacionadas com o mesmo tema. Pode também haver uma ausência de expressão emocional (chamada de “afeto embotado”), juntamente com comportamento desorganizado e discurso incoerente. O discurso pode ser acompanhado por comentários tolos e risos que parecem não ter qualquer relação com o que está sendo dito. Em alguns casos, a esquizofrenia é acompanhada por peculiaridades do movimento voluntário, como imobilidade e estupor (catatonia), posturas bizarras e caretas, e repetições de palavras ou frases sem sentido, como um papagaio.

As Bases Biológicas da Esquizofrenia

Compreender as bases neurobiológicas da esquizofrenia representa um dos maiores desafios das neurociências, uma vez que esse transtorno afeta muitas das características que nos fazem humanos: o pensamento, a percepção e a consciência. Apesar de muito progresso ter sido realizado, ainda temos muito para aprender.

Os Genes e o Ambiente. A esquizofrenia tem ocorrência familiar. Como mostrado na Figura 22.13, a probabilidade de um sujeito apresentar esse transtorno varia segundo o número de genes compartilhados com o membro afetado da família. Se o seu gêmeo idêntico for acometido de esquizofrenia, a probabilidade de que você também manifeste o transtorno será de 50%. As chances de manifestar a doença diminuem conforme diminui o número de genes compartilhados com a pessoa enferma. Esses achados sugerem que a esquizofrenia seja uma doença principalmente genética. Recentemente, os pesquisadores identificaram



► FIGURA 22.13

A natureza familiar da esquizofrenia.

O risco de esquizofrenia aumenta com o número de genes compartilhados, sugerindo uma base genética para a doença. (Fonte: adaptada de Gottesman, 1991, p. 96.)

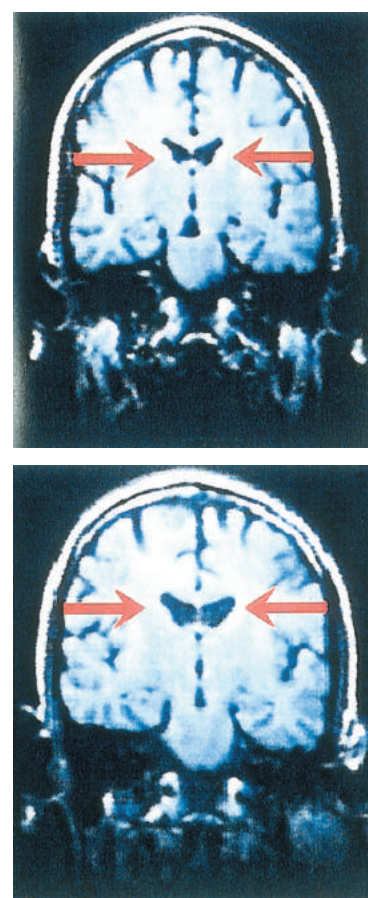
diversos genes específicos que parecem aumentar a suscetibilidade à esquizofrenia. Praticamente todos esses genes apresentam papéis importantes na transmissão sináptica, em sua plasticidade ou no crescimento de sinapses.

Lembre-se, entretanto, que gêmeos idênticos têm exatamente os mesmos genes. Então, por que, em 50% dos casos, um dos gêmeos é poupado, enquanto o outro se torna esquizofrênico? A resposta deve estar no ambiente. Em outras palavras, genes defeituosos parecem tornar algumas pessoas vulneráveis a fatores ambientais que levam à esquizofrenia. Embora os sintomas possam não aparecer até que a pessoa entre na terceira década de vida, evidências consideráveis indicam que as alterações biológicas que causam essa condição iniciam em períodos precoces do desenvolvimento, talvez no período pré-natal. Infecções virais durante o desenvolvimento fetal e no início da infância têm sido sugeridas como possíveis causas, assim como uma nutrição materna deficiente. Além disso, sabe-se que o estresse ambiental ao longo da vida exacerba o curso da doença. Diversos estudos têm sugerido que o uso de maconha aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia em adolescentes geneticamente vulneráveis.

A esquizofrenia está associada a mudanças físicas no encéfalo. Um exemplo interessante é mostrado na Figura 22.14. A figura mostra imagens encefálicas de gêmeos idênticos, um esquizofrênico e o outro não. Normalmente, as estruturas dos encéfalos de gêmeos idênticos são aproximadamente idênticas*. Neste caso, entretanto, o encéfalo do paciente esquizofrênico mostra ventrículos laterais aumentados, provavelmente devido à atrofia do tecido neural ao seu redor. Essa evidência é consistente ao se examinar um grande número de pessoas; os encéfalos de esquizofrênicos apresentam, em média, uma razão tamanho do ventrículo/tamanho do encéfalo significativamente maior do que pessoas que não apresentam o transtorno.

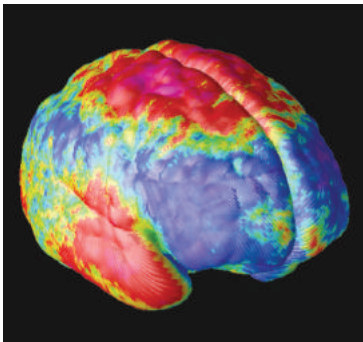
Essas pronunciadas alterações estruturais, porém, nem sempre são observáveis nos encéfalos de esquizofrênicos. Importantes mudanças físicas encefálicas também ocorrem na estrutura microscópica e na função das conexões corticais. Por exemplo, esquizofrênicos frequentemente apresentam defeitos nas bainhas de mielina que envolvem axônios no córtex cerebral, embora não esteja claro se isso é uma causa ou uma consequência da doença. Outro achado comum na esquizofrenia é a reduzida espessura cortical e a laminação neuronal anormal (Figura 22.15). Alterações em sinapses e em diversos sistemas de neurotransmissores também têm sido implicadas. Como veremos a seguir, particular atenção tem sido dada às alterações na transmissão sináptica química mediada pela dopamina e pelo glutamato.

A Hipótese Dopaminérgica. Lembre-se que a dopamina é o neurotransmissor usado por um dos sistemas modulatórios difusos (Figura 22.16). Uma ligação entre a esquizofrenia e o *sistema dopaminérgico mesocorticolímbico* tem sido proposta, com base em duas observações principais. A primeira relaciona-se com o efeito da anfetamina em pessoas saudáveis. Lembre-se, de nossa discussão no Capítulo 15, que a anfetamina aumenta a neurotransmissão nas sinapses catecolaminérgicas e promove a liberação de dopamina. A habitual ação estimulante da anfetamina tem poucas semelhanças com a esquizofrenia. No entanto, devido ao fato de essa substância promover dependência química, os usuários de anfetaminas geralmente acabam se arriscando e ingerem doses cada vez maiores para satisfazer sua compulsão. A dose excessiva resultante pode levar a um episódio psicótico, com sintomas positivos indistinguíveis daqueles da esquizofrenia. Isso sugere que a psicose está, de alguma maneira, relacionada ao excesso de catecolaminas no encéfalo.



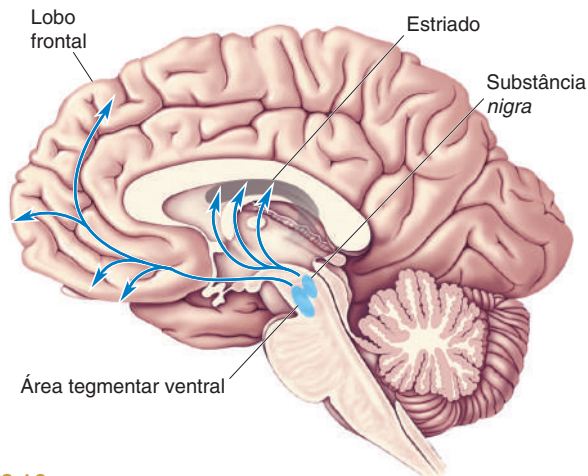
▲ **FIGURA 22.14**
Aumento dos ventrículos laterais na esquizofrenia. Essas imagens obtidas por IRM são de encéfalos de gêmeos idênticos. O gêmeo na parte superior era normal; aquele da parte inferior foi diagnosticado com esquizofrenia. Observe o aumento dos ventrículos laterais no irmão esquizofrênico, indicando perda de tecido encefálico. (Fonte: Barondes, 1993, p. 153.)

*N. de T. Pelo menos nos aspectos macroscópicos mais grosseiros; em detalhes morfológicos mais finos (sem falar de aspectos citoarquitetônicos e neuroquímicos), não parece ser possível haver dois encéfalos exatamente “idênticos”, a exemplo do que ocorre com as impressões digitais, mesmo entre “gêmeos idênticos”.



▲ FIGURA 22.15

Perda de substância cinzenta no córtex de esquizofrênicos durante a adolescência. Os encéfalos de 12 pacientes com esquizofrenia de início precoce foram repetidamente submetidos a exames com técnicas de imagens ao longo de 5 anos, entre as idades de 13 e 18 anos. Esta imagem mostra a média de mudanças anuais na espessura da substância cinzenta cortical, com o vermelho indicando regiões de maior perda e o azul indicando ausência de alteração. Uma perda grave (até 5% por ano) é observada nos córtices parietal, motor e temporal anterior. (Fonte: Thompson et al., 2001, Figura 1, com permissão.)



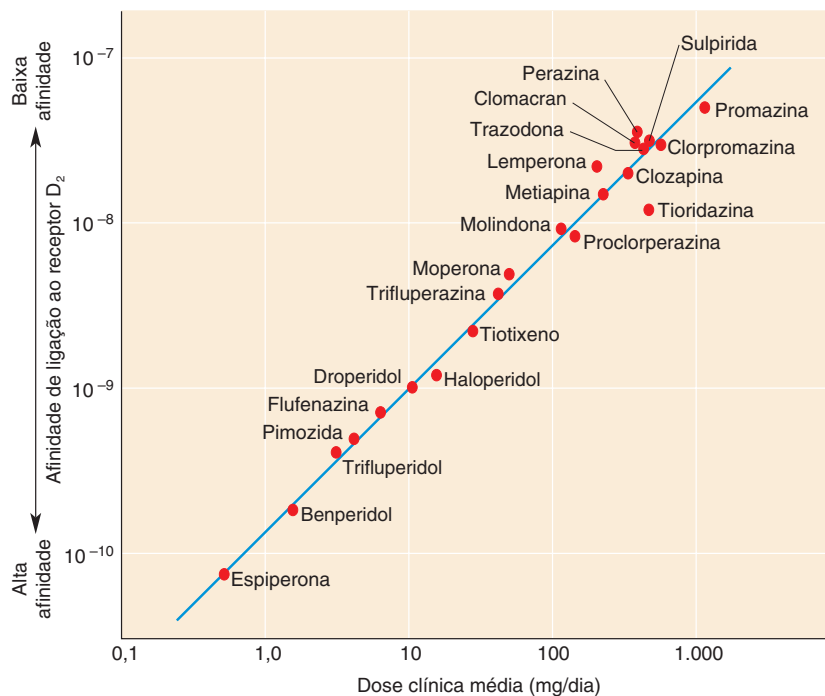
▲ FIGURA 22.16

Sistemas modulatórios difusos dopaminérgicos no encéfalo. O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, que se origina na área tegmentar ventral, tem sido implicado na causa da esquizofrenia. Um segundo sistema dopaminérgico provém da substância nigra e está envolvido no controle do movimento voluntário pelo estriado.

Uma segunda razão para se associar a dopamina à esquizofrenia relaciona-se aos efeitos de fármacos que atuam no SNC, reduzindo os sintomas positivos desse transtorno. Na década de 1950, pesquisadores descobriram que o fármaco *clorpromazina*, desenvolvido inicialmente como um anti-histamínico, era capaz de prevenir os sintomas positivos da esquizofrenia. Descobriu-se posteriormente que a clorpromazina e outras substâncias antipsicóticas relacionadas, coletivamente denominadas **neurolépticos**, são bloqueadores potentes de receptores dopaminérgicos, sobretudo do receptor D_2 . Quando examinamos um grande número de neurolépticos, a correlação entre a dose efetiva para controlar a esquizofrenia e a sua capacidade de se ligar aos receptores D_2 (afinidade) é bastante impressionante (Figura 22.17). Na verdade, essas mesmas

► FIGURA 22.17

Neurolépticos e receptores D_2 . As dosagens efetivas de neurolépticos no controle da esquizofrenia apresentam boa correlação com suas afinidades de ligação aos receptores D_2 . As unidades no eixo Y representam concentrações molares dos fármacos capazes de inibir metade dos receptores D_2 no encéfalo. Substâncias com maior afinidade bloqueiam os receptores em menores concentrações. (Fonte: adaptada de Seeman, 1980.)



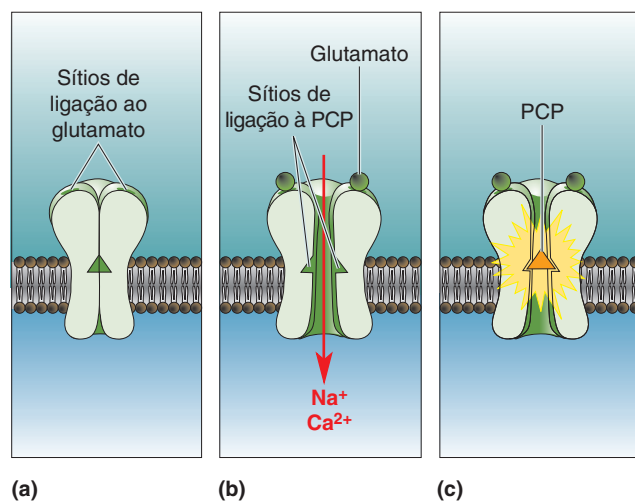
substâncias são efetivas no tratamento de psicose induzida por anfetamina ou cocaína. De acordo com a **hipótese dopaminérgica para a esquizofrenia**, os episódios psicóticos na esquizofrenia são disparados pela ativação específica dos receptores para a dopamina.

Apesar da tentadora associação entre os sintomas positivos da esquizofrenia e a dopamina, parece haver mais nesse transtorno do que apenas uma superativação do sistema dopaminérgico. Uma indicação disso é que novos antipsicóticos, como a *clozapina*, apresentam pouco efeito sobre os receptores D_2 . Essas substâncias são denominadas *neurolépticos atípicos*, indicando que atuam de maneira diferente. O mecanismo pelo qual esses compostos exercem seus efeitos neurolépticos ainda não está bem estabelecido, mas suspeita-se de uma interação com receptores para a serotonina.

A Hipótese Glutamatérgica. Outra indicação de que há outros sistemas envolvidos na esquizofrenia além do dopaminérgico vem de observações dos efeitos comportamentais da *fenciclidina* (PCP) e da *cetamina*. Essas substâncias foram introduzidas na década de 1950 como anestésicos. Muitos pacientes, contudo, experimentaram efeitos colaterais adversos, que algumas vezes duravam dias e incluíam alucinações e paranoia. Embora não seja mais utilizada clinicamente, a PCP é agora uma droga de abuso ilegal comumente empregada, conhecida como “pó de anjo” ou “poeira da lua”. A cetamina, que ainda é usada em medicina veterinária, também chegou às ruas, onde é chamada de “especial K” ou “vitamina K.” A intoxicação por PCP ou por cetamina causa muitos dos sintomas da esquizofrenia, tanto positivos quanto negativos. Nenhuma dessas substâncias, contudo, tem efeito sobre a transmissão dopaminérgica; elas afetam sinapses que utilizam glutamato como neurotransmissor.

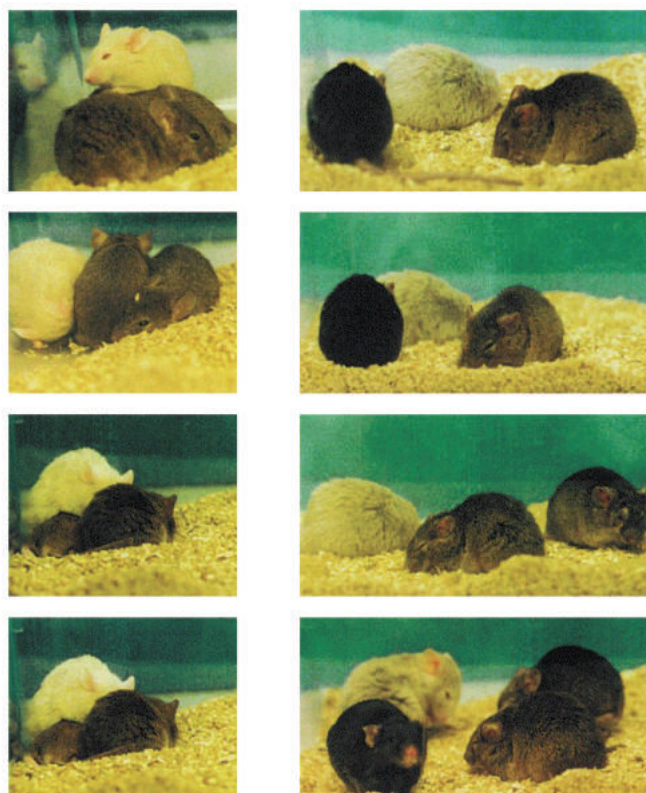
Lembre-se, do Capítulo 6, que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório rápido no encéfalo e que os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) são um tipo de receptor glutamatérgico. A PCP e a cetamina atuam inibindo receptores NMDA (Figura 22.18). Assim, de acordo com a **hipótese glutamatérgica para a esquizofrenia**, esse transtorno reflete ativação diminuída dos receptores NMDA no encéfalo.

A fim de estudar a neurobiologia da esquizofrenia, os neurocientistas têm tentado estabelecer modelos animais para esse transtorno. Doses baixas de PCP administradas cronicamente a ratos produzem alterações na bioquímica do encéfalo e no comportamento, que se assemelham às observadas em pacientes esquizofrênicos. Camundongos geneticamente modificados para expressar



◀ FIGURA 22.18

Bloqueio dos receptores NMDA pela fenciclidina (PCP). Os receptores NMDA possuem canais iônicos ativados por glutamato. **(a)** Na ausência do glutamato, o canal está fechado. **(b)** Na presença do glutamato, o canal está aberto, expondo os sítios de ligação para a PCP. **(c)** Os canais NMDA são bloqueados quando a PCP entra e se liga. O bloqueio dos receptores NMDA encefálicos pela PCP produz efeitos no comportamento que lembram os sintomas da esquizofrenia.



► FIGURA 22.19

Isolamento social em camundongos mutantes com número reduzido de receptores NMDA. Os camundongos à esquerda têm um número normal de receptores NMDA. As fotografias foram feitas com intervalos de 30 minutos, durante 2 horas de monitoramento do comportamento social. Esses camundongos tendem a ficar juntos. Os camundongos à direita foram geneticamente modificados para expressar menos receptores NMDA. Observe que esses camundongos evitam o contato social entre si. (Fonte: Mohn et al., 1999, p. 432.)

menos receptores NMDA mostram alguns comportamentos que se assemelham à esquizofrenia humana, incluindo movimentos repetitivos, agitação e alteração da interação social com outros camundongos (Figura 22.19). É claro que não sabemos se o camundongo mutante também se sente paranoico ou se ouve vozes imaginárias. Entretanto, é significativo que as alterações comportamentais observadas podem ser melhoradas ao se tratar os animais tanto com neurolépticos convencionais quanto com neurolépticos atípicos.

Enquanto todos os fármacos capazes de inibir os receptores NMDA causarão prejuízo na memória e na cognição, nem todos reproduzem os sintomas positivos da esquizofrenia em seres humanos. A principal diferença está no mecanismo de ação. A PCP e a cetamina não interferem na ligação do glutamato ao receptor, como fazem outros antagonistas NMDA. Em vez disso, elas atuam entrando no canal e bloqueando o poro. Consequentemente, o bloqueio pela PCP e pela cetamina só é possível quando os receptores estiverem ativos, e os canais, abertos. Essa característica levou os pesquisadores a perguntarem se os efeitos psicomiméticos dessas substâncias seriam mediados por uma população seletiva de neurônios com atividade constantemente alta e ativação tônica dos receptores NMDA. Uma dessas populações é constituída por neurônios GABAérgicos no córtex cerebral. A inibição de receptores NMDA nesses neurônios poderia causar distorções no pensamento e no processamento de informação sensorial. É digno de nota que exames *post-mortem* de encéfalos de sujeitos com esquizofrenia mostraram que o córtex era deficiente em muitos interneurônios.

Tratamentos para a Esquizofrenia

O tratamento para a esquizofrenia consiste em farmacoterapia juntamente com suporte psicossocial. Como mencionamos, neurolépticos convencionais,

como clorpromazina e haloperidol, atuam em receptores D_2 . Essas substâncias reduzem os sintomas positivos da esquizofrenia na maioria dos pacientes. Infelizmente, elas também apresentam muitos efeitos colaterais relacionados à sua ação sobre as aferências dopaminérgicas para o estriado, oriundas da substância *nigra* (ver Capítulo 14). Não é de surpreender que os efeitos do bloqueio dos receptores dopaminérgicos no estriado se assemelhem aos sintomas da doença de Parkinson, incluindo rigidez, tremor e dificuldade em iniciar movimentos. O tratamento crônico com neurolépticos convencionais também pode levar ao aparecimento da *discinesia tardia*, caracterizada por movimentos involuntários dos lábios e da mandíbula. Muitos desses efeitos colaterais podem ser evitados utilizando-se neurolépticos atípicos, como a clozapina e a risperidona, uma vez que eles não agem diretamente nos receptores dopaminérgicos do estriado. Esses fármacos também são mais efetivos contra os sintomas negativos da esquizofrenia.

O mais novo foco da pesquisa de fármacos para o tratamento da esquizofrenia é o receptor NMDA. Os pesquisadores esperam que, aumentando a resposta dos receptores NMDA no encéfalo, talvez em combinação com a diminuição na ativação dos receptores D_2 , seja possível aliviar ainda mais os sintomas da esquizofrenia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neurociências têm tido um grande impacto sobre a psiquiatria. As doenças mentais são agora reconhecidas como consequência de modificações patológicas no encéfalo, e os tratamentos psiquiátricos atuais tentam corrigir essas alterações. Igualmente importante, as neurociências mudaram a maneira como a sociedade considera pessoas que sofrem de doenças mentais. Suspeitas direcionadas a pessoas mentalmente doentes lentamente dão lugar à compaixão. Os transtornos mentais são, hoje, reconhecidos como doenças orgânicas, assim como a hipertensão e o diabetes.

Apesar dos grandes progressos no tratamento dos transtornos psiquiátricos, ainda é escassa nossa compreensão acerca de como esses tratamentos operam no encéfalo. No caso dos tratamentos com fármacos, sabemos com precisão quais os efeitos na transmissão sináptica química. No entanto, não sabemos por que, em muitos casos, o efeito terapêutico leva semanas para aparecer. Sabemos menos ainda a respeito de como atuam, no encéfalo, os tratamentos psicossociais. Em geral, a resposta parece estar nas mudanças adaptativas que ocorrem no encéfalo em resposta ao tratamento.

Também não sabemos as causas dos transtornos mentais. Está claro que nossos genes podem nos colocar em risco ou nos proteger. O ambiente, entretanto, também tem um papel importante. Estresses ambientais antes do nascimento podem contribuir para a esquizofrenia, e aqueles após o nascimento podem precipitar a depressão. Todavia, nem todo efeito ambiental é ruim. Estimulação sensorial adequada, sobretudo no início da infância, pode aparentemente produzir mudanças adaptativas que ajudam a proteger contra o desenvolvimento de doenças mentais posteriormente na vida.

Os transtornos psiquiátricos e seus tratamentos ilustram como nossos encéfalos e comportamentos são influenciados pela experiência, seja a exposição ao estresse inescapável, seja a níveis farmacologicamente elevados de serotonina. É claro que experiências sensoriais muito mais sutis também deixam suas marcas em nosso encéfalo. Na Parte IV, veremos como as experiências sensoriais modificam o encéfalo durante o desenvolvimento e durante o aprendizado.



PALAVRAS-CHAVE

Transtornos Mentais e o Encéfalo

medicina molecular (p. 754)
patofisiologia (p. 754)
célula-tronco pluripotente induzida (iPSC) (p. 756)

Transtornos de Ansiedade

transtornos de ansiedade (p. 756)
transtorno do pânico (p. 757)
transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (p. 758)
eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) (p. 759)
hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (p. 760)

hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (p. 760)
receptor para glicocorticoide (p. 761)
ansiolítico (p. 761)
benzodiazepínico (p. 761)
inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) (p. 762)

Transtornos do Humor

transtornos do humor (p. 763)
depressão maior (p. 763)
transtorno bipolar (p. 764)
mania (p. 764)
hipótese monoaminérgica dos transtornos do humor (p. 766)

hipótese diátese-estresse dos transtornos do humor (p. 767)
córtex cingulado anterior (p. 767)
eletroconvulsoterapia (ECT) (p. 768)
antidepressivos (p. 768)
lítio (p. 770)

Esquizofrenia

esquizofrenia (p. 772)
neurolépticos (p. 776)
hipótese dopaminérgica para a esquizofrenia (p. 777)
hipótese glutamatérgica para a esquizofrenia (p. 777)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Como e onde no encéfalo os benzodiazepínicos atuam para reduzir a ansiedade?
2. A depressão é muitas vezes acompanhada pela bulimia nervosa, caracterizada por episódios frequentes de voracidade alimentar, seguidos por indução de vômito. Onde, no encéfalo, convergem a regulação do humor e do apetite?
3. O aconchego do colo da mãe, quando se é um bebê, pode ajudar a lidar melhor com o estresse na vida adulta. Por quê?
4. Quais são os três tipos de fármacos utilizados no tratamento da depressão? O que eles têm em comum?
5. Os psiquiatras frequentemente se referem à hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. Por que eles acreditam que a dopamina está ligada à esquizofrenia? Por que devemos ser cuidadosos em aceitar uma correlação simples entre a esquizofrenia e o excesso de dopamina?



LEITURAS ADICIONAIS

American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5a ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Andreasen NC. 2004. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. New York: Oxford University Press.

Charney DS, Nestler EJ, eds. 2004. *Neurobiology of Mental Illness*, 2a ed. New York: Oxford University Press.

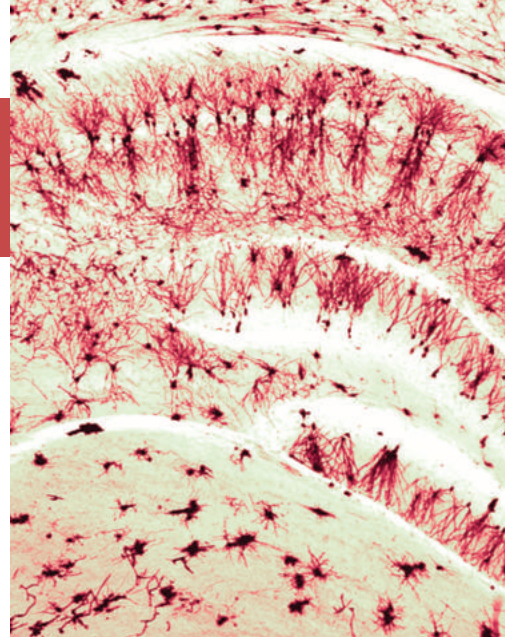
Harrison PJ, Weinberger DR. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10:40-68.

Holtzheimer PE, Mayberg HS. 2011. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annual Review of Neuroscience* 34:289-307.

Insel TR. 2012. Next generation treatments for psychiatric disorders. *Science Translational Medicine* 4:1-9.

PARTE IV

O Encéfalo em Mudança



CAPÍTULO 23

Conectando o Encéfalo 783

CAPÍTULO 24

Sistemas de Memória 823

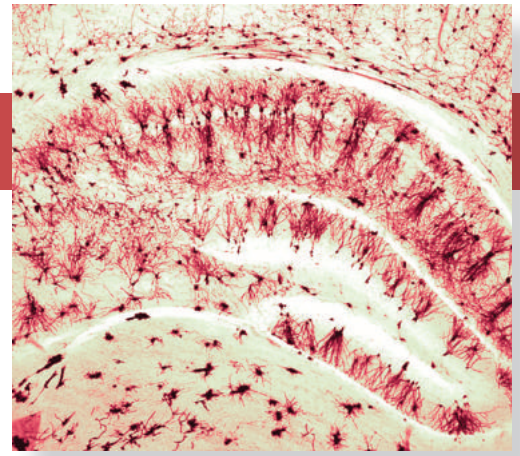
CAPÍTULO 25

Mecanismos Moleculares do Aprendizado e da Memória 865

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CAPÍTULO 23

Conectando o Encéfalo



INTRODUÇÃO

A GÊNESE DOS NEURÔNIOS

Proliferação Celular

QUADRO 23.1 DE ESPECIAL INTERESSE: A Neurogênese em Seres Humanos Adultos (Ou Como os Neurocientistas Aprenderam a Apreciar a Bomba)

Migração Celular

Diferenciação Celular

Diferenciação de Áreas Corticais

QUADRO 23.2 A ROTA DA DESCOBERTA: Construindo um Mapa da Mente, por Pasko Rakic

A GÊNESE DAS CONEXÕES

O Axônio em Crescimento

Orientação dos Axônios

Sinais de Orientação

Estabelecendo Mapas Topográficos

QUADRO 23.3 DE ESPECIAL INTERESSE: Por Que os Axônios de Nosso SNC Não Se Regeneram?

A Formação das Sinapses

A ELIMINAÇÃO DE CÉLULAS E DE SINAPSES

QUADRO 23.4 DE ESPECIAL INTERESSE: O Mistério do Autismo

Morte Celular

Mudanças na Capacidade Sináptica

REARRANJO SINÁPTICO DEPENDENTE DE ATIVIDADE

Segregação Sináptica

Segregação de Aferências Retinianas no NGL

Segregação das Aferências do NGL no Córtex Estriado

QUADRO 23.5 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Rãs com três Olhos, Colunas de Dominância Ocular e Outras Esquisitices

QUADRO 23.6 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: O Conceito de Período Crítico

Convergência Sináptica

Competição Sináptica

Influências Moduladoras

MECANISMOS ELEMENTARES DA PLASTICIDADE SINÁPTICA CORTICAL

Transmissão Sináptica Excitatória no Sistema Visual Imaturo

Potenciação Sináptica de Longa Duração

Depressão Sináptica de Longa Duração

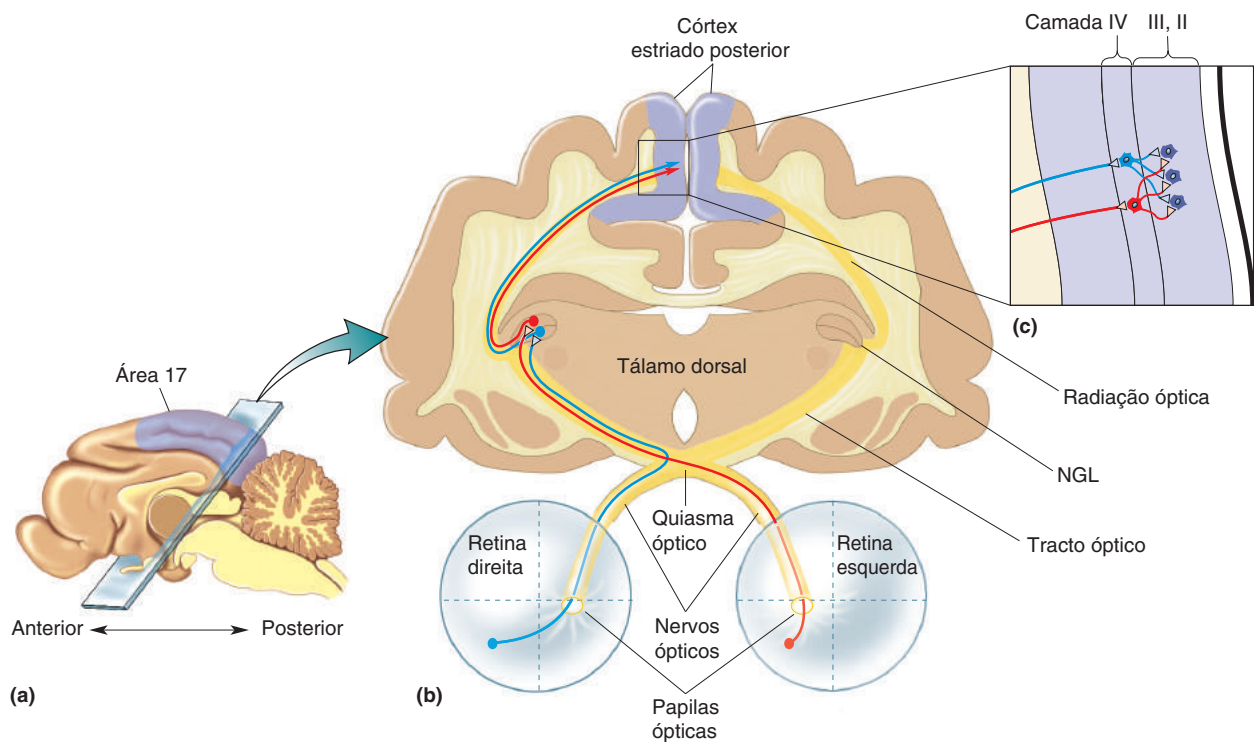
POR QUE OS PERÍODOS CRÍTICOS TERMINAM?

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Vimos que a maioria das operações do encéfalo depende de interconexões incrivelmente precisas entre seus cerca de 85 bilhões de neurônios. Como exemplo, considere a precisão das conexões do sistema visual, da retina ao núcleo geniculado lateral (NGL), e daí ao córtex, como mostrado na Figura 23.1. Todas as células ganglionares estendem axônios através do nervo óptico, mas somente os axônios das células ganglionares das retinas nasais cruzam no quiasma óptico. Axônios dos dois olhos estão mesclados no tracto óptico, porém, no NGL, eles são novamente separados (1) segundo o tipo de célula ganglionar, (2) segundo o olho de origem (ipsilateral ou contralateral) e (3) segundo a posição retinotópica. Os neurônios do NGL projetam na radiação óptica axônios que viajam pela cápsula interna até o córtex estriado, isto é, o córtex visual primário. Lá, eles terminam (1) essencialmente na área cortical 17, (2) somente em camadas corticais específicas (principalmente na camada IV) e, novamente, (3) organizados de acordo com o tipo de célula e a posição retinotópica. Por fim, os neurônios na camada IV fazem conexões muito específicas com células em outras camadas corticais, que estão relacionadas à visão binocular e são especializadas na detecção de bordas. Como uma conexão tão precisa pode se estabelecer?

No Capítulo 7, estudamos o desenvolvimento embriológico e fetal do sistema nervoso para entender como ele muda desde um simples tubo no embrião



▲ FIGURA 23.1

Componentes da via retinogeniculocortical de mamífero adulto. (a) Uma visão mediosagital do encéfalo de um gato, mostrando a localização do córtex visual primário (córtex estriado, área 17). (b) Componentes da via visual ascendente. Observe que a retina temporal do olho direito e a retina nasal do olho esquerdo projetam axônios via nervo óptico e tracto óptico para o NGL do tálamo dorsal direito. Os aferentes oriundos dos dois olhos continuam segregados em camadas separadas no nível dessa estação de retransmissão sináptica. Os neurônios do NGL projetam-se para o córtex estriado através das radiações ópticas. Esses axônios terminam principalmente na camada IV, onde as aferências que servem aos dois olhos continuam segregadas. (c) O primeiro sítio de uma importante convergência de aferências dos dois olhos é a projeção das células da camada IV para células da camada III.

até as estruturas organizadas que conhecemos como o encéfalo e a medula espinhal do adulto. Examinaremos sob outro aspecto o desenvolvimento do encéfalo, desta vez para estudar como as conexões são formadas e como elas se modificam à medida que o encéfalo amadurece. A maioria das conexões no encéfalo são especificadas por programas genéticos, que permitem que o axônio detecte os caminhos e os alvos corretos. Um componente pequeno, mas importante, da conexão final, entretanto, depende da informação sensorial acerca do mundo ao nosso redor durante a infância. Desse modo, a genética e a estimulação contribuem para a estrutura e a função definitivas do sistema nervoso. Neste capítulo, utilizaremos, sempre que possível, o sistema visual central como um exemplo, de modo que você pode querer revisar rapidamente o Capítulo 10 antes de prosseguir.

A GÊNESE DOS NEURÔNIOS

O primeiro passo para se conectar todo o conjunto do sistema nervoso é a geração dos neurônios. Considere, como exemplo, o córtex estriado. No adulto, existem seis camadas corticais, e os neurônios de cada uma dessas camadas têm aparência e conexões características, que distinguem o córtex estriado de outras áreas. As estruturas neuronais desenvolvem-se em três estágios principais: proliferação celular, migração celular e diferenciação celular.

Proliferação Celular

No Capítulo 7, vimos que o encéfalo se desenvolve a partir das paredes de cinco vesículas cheias de fluido. Esses espaços permanecem preenchidos com fluido no adulto e constituem o sistema ventricular. Muito cedo no desenvolvimento, a parede das vesículas é constituída por apenas duas camadas: a zona ventricular e a zona marginal. A *zona ventricular* reveste o interior de cada vesícula, e a *zona marginal* está próxima à pia sobrejacente. Dentro dessas camadas da vesícula telencefálica, um verdadeiro “balé” celular dará origem a todos os neurônios e à glia do córtex visual. A “coreografia” da proliferação celular é descrita a seguir, e as cinco “posições” correspondem aos números circulados na Figura 23.2a:

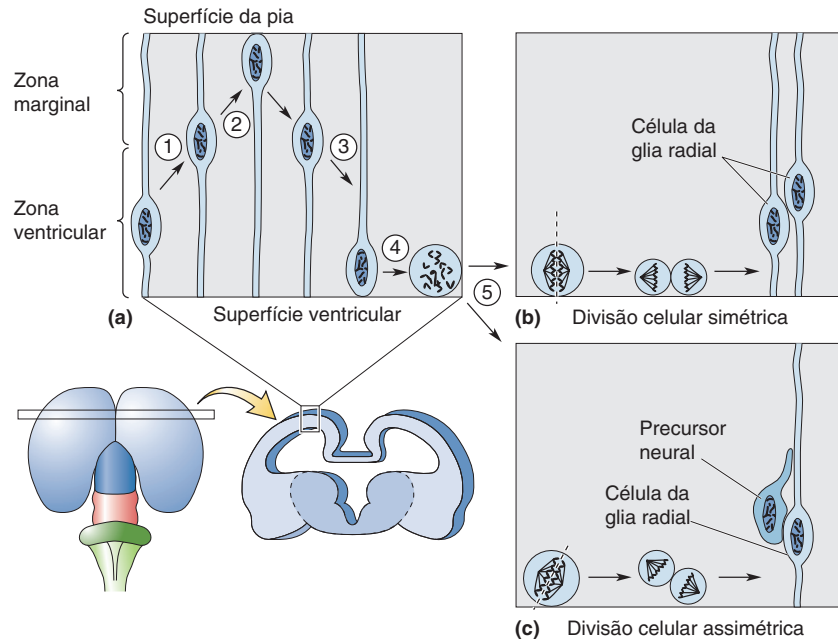
1. *Primeira posição*: uma célula da zona ventricular estende um processo que ascende rumo à pia.
2. *Segunda posição*: o núcleo da célula migra para cima, desde a face ventricular em direção à superfície pia; o DNA da célula é copiado.
3. *Terceira posição*: o núcleo, contendo duas cópias completas das instruções genéticas, retorna à superfície ventricular.
4. *Quarta posição*: a célula retrai sua projeção da superfície da pia.
5. *Quinta posição*: a célula divide-se em duas.

Essas células em divisão – as *progenitoras neurais* que originam todos os neurônios e astrócitos do córtex cerebral – são chamadas de **células da glia radial**. Por muitos anos, acreditou-se que essas células serviam apenas como um arcabouço temporário para guiar os neurônios recém-formados a suas destinações finais. Sabemos agora que as células da glia radial também originam a maior parte dos neurônios do sistema nervoso central.

Muito cedo no desenvolvimento embrionário, o número de células da glia radial está na ordem de centenas. Para originar os bilhões de neurônios do encéfalo adulto, essas células-tronco multipotentes – isto é, que podem assumir diversos destinos diferentes – dividem-se, para expandir a população de progenitoras neurais via um processo denominado *divisão celular simétrica* (Figura 23.2b). Mais tarde no desenvolvimento, ocorrerá principalmente a *divisão celular assimétrica*. Neste caso, uma “célula-filha” migra para longe para assumir sua

► FIGURA 23.2

A coreografia da proliferação celular. (a) A parede das vesículas encefálicas inicialmente consiste em apenas duas camadas, a zona marginal e a zona ventricular. Cada célula realiza uma “dança” característica conforme se divide, o que é mostrado aqui da esquerda para a direita. Os números circulados correspondem às cinco “posições” descritas no texto. O destino das células-filhas depende do plano de clivagem durante a divisão. (b) Após uma divisão celular simétrica, ambas as células-filhas permanecem na zona ventricular para novamente sofrerem divisão. (c) Após uma divisão celular assimétrica, a célula-filha mais distante do ventrículo não mais se divide e migra para longe.

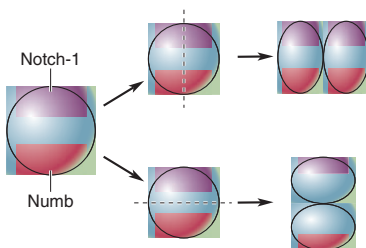


posição no córtex, onde não mais se dividirá. A outra célula-filha permanece na zona ventricular para sofrer novas divisões (Figura 23.2c). As células da glia radial repetem esse padrão, até que todos os neurônios e células gliais do córtex tenham sido gerados.

Em seres humanos, a maioria dos neurônios neocorticais é gerada entre a quinta semana e o quinto mês de gestação, chegando a um pico espantoso de 250 mil novos neurônios por minuto. Embora a maior parte da ação ocorra bem antes do nascimento, algumas regiões restritas do encéfalo adulto retêm a capacidade de gerar novos neurônios (Quadro 23.1). Entretanto, é importante entendermos que, uma vez que uma célula-filha se encaminhe para seu destino neuronal, ela nunca mais se dividirá novamente. Além disso, na maior parte do encéfalo, os neurônios com os quais você nasceu são tudo o que você terá ao longo de sua vida.

Como é determinado o destino de uma célula? Lembre-se que todas as nossas células contêm a mesma carga de DNA que herdamos de nossos pais, e, assim, toda célula-filha tem os mesmos genes. O fator que torna uma célula diferente de outra são os genes específicos empregados para gerar o RNA mensageiro (RNAm) e, por fim, as proteínas. Assim, o destino celular é regulado por diferenças na expressão gênica durante o desenvolvimento. Lembre-se, do Capítulo 2, que a expressão gênica é regulada por proteínas celulares, chamadas de *fatores de transcrição*. Se fatores de transcrição, ou as moléculas “a montante” que os regulam, forem distribuídos de modo heterogêneo dentro de uma célula, então o plano de clivagem durante a divisão assimétrica da célula pode determinar quais fatores são passados para as células-filhas, podendo determinar seus destinos (Figura 23.3).

As células corticais maduras podem ser classificadas como glia ou neurônios, e os neurônios podem ser posteriormente classificados de acordo com a camada na qual residem, sua morfologia dendrítica e conexões axonais e de acordo com o neurotransmissor que utilizam. É compreensível que essa diversidade possa ter se originado dos diferentes tipos de células precursoras na zona ventricular. Em outras palavras, poderia haver uma classe de célula precursora que desse origem somente às células piramidais da camada VI, ao passo que outras dariam origem às células da camada V, e assim por diante. Esse não é,



▲ FIGURA 23.3

A distribuição dos constituintes celulares nas células precursoras.

As proteínas notch-1 e numb estão diferentemente distribuídas nas células precursoras do neocórtex em desenvolvimento. Clivagens simétricas distribuem essas proteínas de modo homogêneo entre as células-filhas, mas isso não ocorre em uma clivagem assimétrica. Diferenças na distribuição das proteínas nas células-filhas as leva a diferentes destinos.



QUADRO 23.1 DE ESPECIAL INTERESSE

A Neurogênese em Seres Humanos Adultos (Ou Como os Neurocientistas Aprenderam a Apreciar a Bomba)

Por muitos anos, os neurocientistas acreditaram que a neurogênese – a geração de novos neurônios – estava restrita ao desenvolvimento inicial do encéfalo. Novas descobertas mudaram esse ponto de vista. A ideia que se tem agora é de que novos neurônios estão sendo gerados continuamente por células progenitoras neurais no encéfalo adulto.

A divisão celular requer a síntese de ADN, o que pode ser detectado pela administração de moléculas precursoras de ADN quimicamente marcadas às células. Células que sofrem divisão no momento em que o precursor está disponível incorporam a substância marcada no seu ADN. Na metade dos anos 1980, Fernando Nottebohm, da Universidade Rockefeller, usou esse método para provar que novos neurônios são gerados no encéfalo de canários adultos, particularmente em regiões associadas ao aprendizado de cantos. Esse achado ressuscitou o interesse na neurogênese em mamíferos adultos, que, na verdade, foi descrita, pela primeira vez, em 1965, por Joseph Altman e Gopal Das, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT). Estudos realizados nos últimos anos por Fred Gage, no Instituto Salk, estabeleceram definitivamente que novos neurônios são gerados no hipocampo de ratos adultos, estrutura importante para o aprendizado e a memória (como veremos no Capítulo 24). O interessante é que o número de neurônios novos nessa região aumenta se o animal for exposto a um ambiente rico, cheio de brinquedos e outros ratos. Além disso, ratos que têm a oportunidade de, diariamente, exercitar-se em uma roda giratória mostram um aumento na neurogênese. Em ambos os casos, o aumento no número de neurônios correlaciona-se com o aumento no desempenho em testes de memória que requerem o hipocampo.

Até muito recentemente, contudo, não estava claro se a neurogênese também continua no encéfalo humano adulto. Uma resposta definitiva foi finalmente obtida pela análise de um experimento que diversos governos, em especial os dos

Estados Unidos e da União Soviética, realizaram, sem saber, sobre a população humana mundial durante a Guerra Fria. Nos anos entre 1955 e 1963, centenas de bombas nucleares foram detonadas em testes atmosféricos (Figura A), causando uma ampla disseminação de material radioativo, que se espalhou sobre a superfície do planeta. Houve um pico nos níveis de isótopos radioativos, como o carbono 14, ^{14}C , no ambiente, e esse isótopo foi incorporado às moléculas biológicas de todos os seres vivos, incluindo o ADN em replicação nos neurônios humanos. Essa radioatividade colocou um selo temporal em cada célula nascida durante o “pulso da bomba”. Inspirados pelos achados de Gage em roedores, Kirsty Spalding, Jonas Frisén e colaboradores desenvolveram, enquanto trabalhavam no Instituto Karolinska, em Estocolmo, na Suécia, métodos para detectar essa datação do carbono nos neurônios de encéfalos humanos *post-mortem*. Eles descobriram que os neurônios do neocórtex eram tão velhos quanto o sujeito, significando que não havia geração de novas células durante a idade adulta, o que é consistente com o dogma. Contudo, os dados mostraram que os neurônios hipocámpais eram gerados continuamente ao longo da vida. De acordo com os cálculos dos autores, no encéfalo humano adulto 700 novos neurônios são adicionados ao hipocampo a cada dia. Um número equivalente de neurônios é perdido, mantendo o número total de células hipocámpais aproximadamente constante. A taxa de renovação anual fica em quase 2%. Seu hipocampo não é o mesmo que o hipocampo que você tinha um ano atrás.

A neurogênese no encéfalo adulto parece uma peculiaridade do hipocampo, e é muito limitada para reparar o SNC quando este for lesionado. No entanto, a compreensão de como a neurogênese é regulada no adulto – por exemplo, pela qualidade do ambiente – pode sugerir maneiras de aproveitá-la para promover a regeneração do hipocampo após lesão ou doença encefálica.

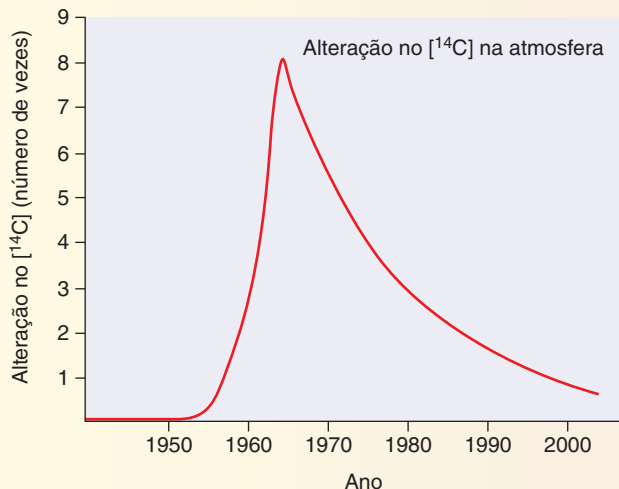
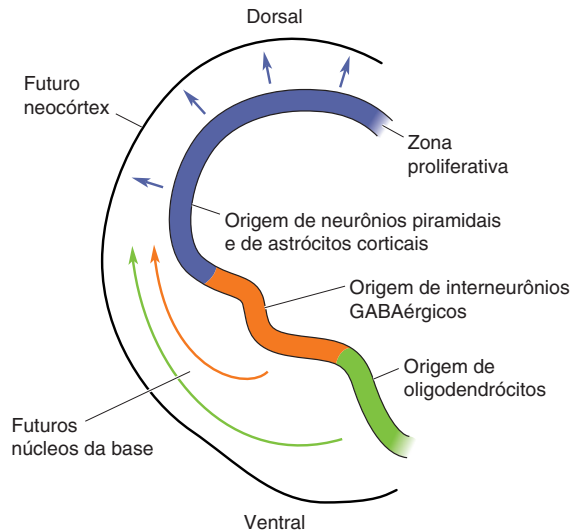


Figura A

► FIGURA 23.4

As fontes de células corticais. A proliferação de neurônios piramidais e de astrócitos corticais ocorre na zona ventricular do telencéfalo dorsal. Interneurônios inibitórios e oligodendrócitos, entretanto, são gerados na zona ventricular do telencéfalo ventral; consequentemente, essas células devem migrar lateralmente ao longo de certa distância até chegar a seu destino final no córtex. (Fonte: adaptada de Ross et al., 2003.)



porém, o caso. Múltiplos tipos celulares, incluindo neurônios e glia, podem originar-se da mesma célula precursora neural, dependendo de quais genes são transcritos durante o início do desenvolvimento.

O destino final da célula-filha migratória é determinado por uma combinação de fatores, incluindo a idade da célula precursora, sua posição dentro da zona ventricular e seu ambiente no momento da divisão. Neurônios piramidais corticais e astrócitos corticais derivam da zona ventricular dorsal, ao passo que os interneurônios inibitórios e a oligodendróglia derivam do telencéfalo ventral (Figura 23.4). As primeiras células a migrarem para longe da zona ventricular destinam-se a residir em uma camada, chamada de **subplaca**, que desaparece no final, à medida que o desenvolvimento prossegue. As próximas células a se dividirem tornar-se-ão a camada neuronal VI, seguida pelos neurônios das camadas V, IV, III e II.

Vale a pena observar que a maior parte daquilo que sabemos sobre o desenvolvimento cortical se originou de estudos em roedores. Os princípios gerais parecem aplicar-se a primatas como nós próprios, mas há algumas diferenças relacionadas à complexidade do neocórtex dos primatas. Uma delas é a elaboração de uma segunda camada de células proliferativas, chamada de **zona subventricular**. Os neurônios que se originam na zona subventricular são destinados a camadas mais externas do córtex (camadas II-III), as quais, no encéfalo adulto, são fonte de conexões corticocorticais, conectando áreas de citoarquitecturas distintas. É razoável especularmos que o aumento na capacidade computacional do encéfalo dos primatas seria, em parte, um produto dessa diferença no desenvolvimento do encéfalo.

Migração Celular

Muitas células-filhas migram, deslizando ao longo das finas fibras emitidas pelas células da glia radial, que abrangem a distância entre a zona ventricular e a pia. Os neurônios imaturos, chamados de **células precursoras neurais**, seguem essa via radial da zona ventricular em direção à superfície do encéfalo (Figura 23.5). Quando o conjunto cortical está completo, as células da glia radial removem seus processos radiais. No entanto, nem todas as células migratórias seguem o caminho fornecido pelas células da glia radial. Cerca de um terço das células precursoras neurais vagueiam horizontalmente em seu caminho para o córtex.

As células precursoras neurais destinadas a tornarem-se células da subplaca estão entre as primeiras a migrar para longe da zona ventricular. A seguir,

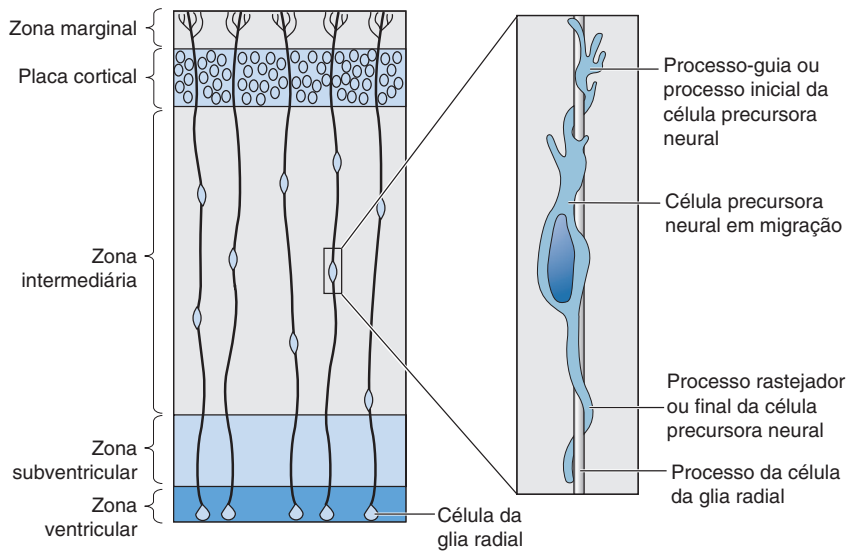


FIGURA 23.5

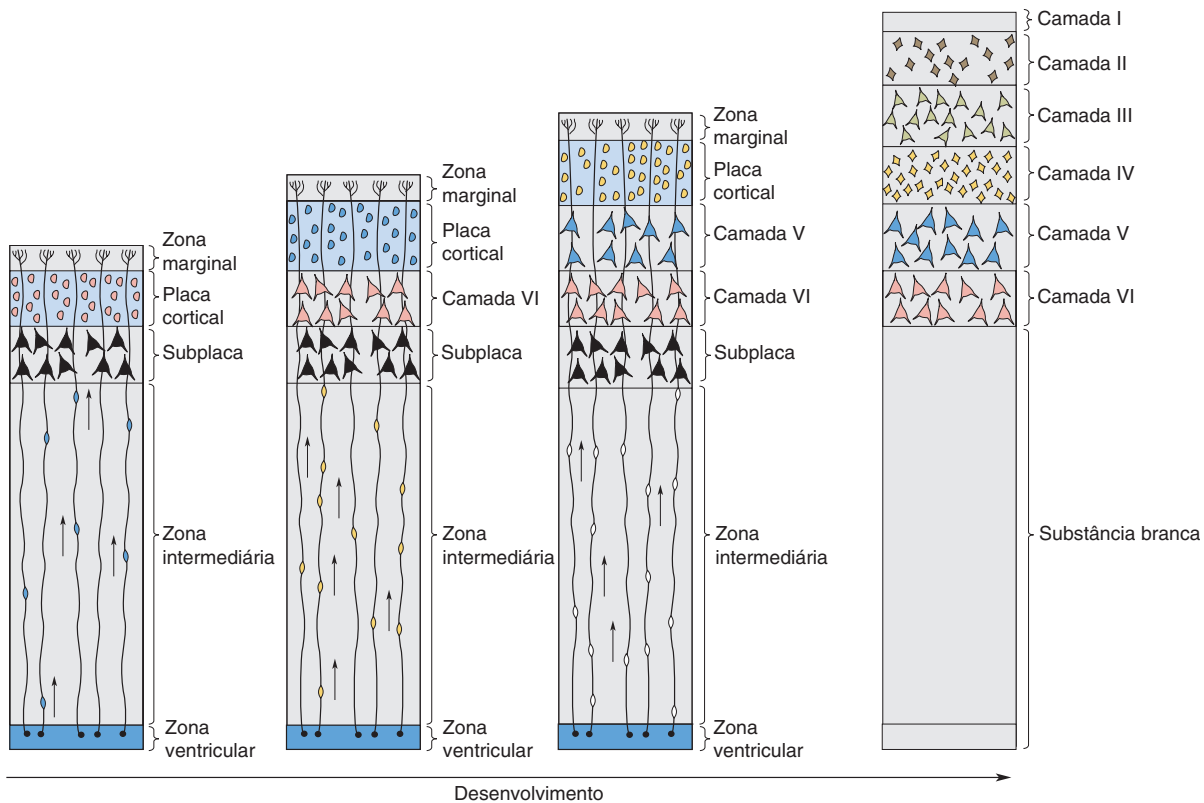
A migração das células precursoras neurais para a placa cortical. Esta é uma seção horizontal esquemática do telencéfalo dorsal no início do desenvolvimento. A visão expandida mostra uma célula precursora neural arrastando-se ao longo do fino processo da glia radial em sua via para a placa cortical, que se forma logo abaixo da zona marginal.

migram células precursoras neurais destinadas a tornarem-se células do córtex adulto. Elas cruzam a subplaca e formam outra camada celular, chamada de **placa cortical**. As primeiras células a chegarem na placa cortical serão aquelas que se tornarão os neurônios da camada VI. A seguir, vêm as células da camada V, seguidas pelas células da camada IV, e assim por diante. Observe que cada nova onda de células precursoras neurais migra passando por aquelas na placa cortical já existente. Desse modo, diz-se que o córtex é montado *de dentro para fora* (Figura 23.6). Esse processo ordenado pode ser desorganizado por mutações em vários genes. Por exemplo, em um camundongo mutante, chamado de *reeler* (em função de sua aparência trêmula), os neurônios da placa cortical são incapazes de atravessar a subplaca, acumulando-se abaixo dela. A descoberta subsequente do gene afetado revelou um dos fatores, uma proteína chamada de *reelina*, que regula a organização do córtex.

Diferenciação Celular

O processo pelo qual uma célula assume a aparência e as características de um neurônio é chamado de *diferenciação celular*. A diferenciação é consequência de um padrão espaço-temporal específico de expressão gênica. Como vimos, a diferenciação de células precursoras neurais inicia tão logo as células precursoras se dividem com uma distribuição assimétrica de seus constituintes celulares. A diferenciação neuronal posterior ocorre quando a célula precursora neural chega à placa cortical. Assim, os neurônios das camadas V e VI diferenciaram-se em células piramidais características antes mesmo de as células da camada II migrarem para a placa cortical. Inicialmente, ocorre a diferenciação neuronal, seguida pela diferenciação dos astrócitos, processo que atinge seu pico aproximadamente no momento do nascimento. Os oligodendrócitos são as últimas células a se diferenciarem.

A diferenciação da célula precursora neural em um neurônio inicia com o aparecimento de neuritos que brotam do corpo celular. No início, todos esses neuritos se parecem entre si, mas, logo, alguns serão parecidos com axônios, e outros, com dendritos. A diferenciação ocorrerá mesmo se a célula precursora neural for removida do encéfalo e colocada em uma cultura de tecido. Por exemplo, as células destinadas a tornarem-se células piramidais neocorticais, em geral, assumem as mesmas características de arquitetura dendrítica em cultura celular. Isso significa que a diferenciação é programada bem antes de a



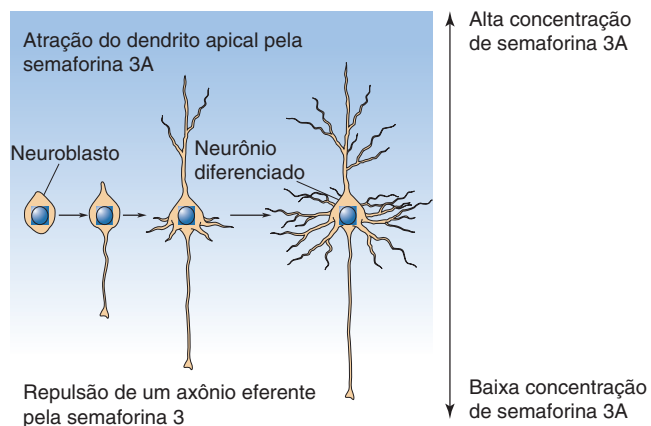
▲ FIGURA 23.6

Desenvolvimento do córtex de dentro para fora. As primeiras células a migrarem para a placa cortical são aquelas que formam a subplaca. Na medida em que elas se diferenciam em neurônios, as células precursoras neurais destinadas a tornarem-se células da camada VI migram através da subplaca e reúnem-se na placa cortical. Esse processo se repete várias vezes até todas as camadas do córtex se diferenciarem. Os neurônios da subplaca, então, desaparecem.

célula precursora neural chegar ao seu destino. A arquitetura estereotípica dos axônios e das árvores dendríticas corticais, todavia, depende também de sinais intercelulares. Como já vimos, os neurônios piramidais caracterizam-se por um grande dendrito apical, que se estende radialmente em direção à pia, e por um axônio que se projeta no sentido oposto. Pesquisas têm mostrado que uma proteína, chamada de *semaforina 3A*, é secretada por células na zona marginal. A proteína atua em primeiro lugar repelindo axônios em crescimento de células piramidais, fazendo eles se direcionarem para longe da superfície da pia, e, em segundo lugar, atraindo dendritos apicais em crescimento, fazendo eles se dirigirem em direção à superfície do cérebro (Figura 23.7). Veremos que o crescimento orientado dos neuritos em resposta a moléculas difusíveis é um tema recorrente no desenvolvimento neural.

► FIGURA 23.7

A diferenciação de uma célula precursora neural em um neurônio piramidal. A semaforina 3A, uma proteína secretada por células na zona marginal, repele o axônio em crescimento e atrai o dendrito apical em crescimento, conferindo ao neurônio piramidal sua polaridade característica.



Diferenciação de Áreas Corticais

O neocórtex seguidamente é descrito como uma lâmina de tecidos. Na realidade, o córtex parece-se muito mais com uma colcha de retalhos, com muitas áreas estruturais distintas costuradas juntas. Uma das consequências da evolução humana foi a criação de novas áreas neocorticais especializadas em análises cada vez mais sofisticadas. É natural que se pergunte como, exatamente, todas essas áreas surgiram durante o desenvolvimento.

Como vimos, a maioria dos neurônios corticais nasce na zona ventricular e migra ao longo da glia radial para tomar sua posição final em uma das camadas corticais. Assim, parece razoável concluir que as áreas corticais no cérebro adulto simplesmente refletem uma organização que já está presente na zona ventricular do telencéfalo fetal. De acordo com essa ideia, a zona ventricular contém algo como um “registro em microfilme” do futuro córtex, que é projetado na parede do telencéfalo conforme o desenvolvimento prossegue.

A ideia de tal “protomapa” cortical, proposta pelo neurocientista Pasko Rakic, da Universidade Yale (Quadro 23.2), baseia-se na suposição de que as células precursoras neurais em migração são guiadas com precisão para a placa cortical pela rede de fibras da glia radial. Se a migração for estritamente radial, poderíamos esperar que toda a prole de uma única célula progenitora neural migraria para exatamente a mesma vizinhança no córtex. De fato, foi demonstrado ser este o caso para a maioria dos neurônios corticais. O conceito de que uma coluna radial inteira de neurônios corticais se origina do mesmo sítio na zona ventricular, chamado de *hipótese da unidade radial*, sugere uma base para a dramática expansão do neocórtex humano no curso da evolução. A área superficial do córtex cerebral humano é mil vezes maior que aquela do camundongo e dez vezes maior que a do macaco do gênero *Macaca*, porém difere em espessura por menos que um fator de dois. Essas diferenças na área superficial surgem do tamanho da zona ventricular proliferativa, que, por sua vez, pode advir de diferenças na duração do período de divisão celular simétrica no início da gestação. Uma hipótese atraente é que um feliz acidente da evolução humana teria sido a mutação ao acaso de genes que regulam a cinética da proliferação celular, possibilitando um aumento no número de células gliais radiais proliferativas e, consequentemente, um aumento na superfície do neocórtex.

Como mencionamos anteriormente, contudo, um terço de todas as células precursoras neurais dispersam-se ao longo de distâncias consideráveis na medida em que migram em direção à placa cortical. Como eles encontram seu lugar final? Uma solução para esse enigma é sugerida pela descoberta de que neurônios em diferentes regiões do córtex têm distintas identidades moleculares. Por exemplo, dois gradientes complementares de fatores de transcrição, chamados de *Emx2* e *Pax6*, foram descobertos ao longo do eixo anteroposterior da zona ventricular do neocórtex em desenvolvimento (Figura 23.8). Os neurônios destinados à região anterior do neocórtex expressam níveis mais altos de *Pax6*, e neurônios destinados ao córtex posterior expressam níveis mais altos de *Emx2*. Lembre-se que diferenças nos fatores de transcrição levam a diferenças na expressão gênica e na produção de proteínas; estas podem ser utilizadas como sinais para atrair células precursoras neurais para seus destinos apropriados. De fato, se camundongos são geneticamente modificados para produzir menos *Emx2*, há uma expansão das áreas corticais anteriores, como o córtex motor, e um encolhimento de áreas corticais posteriores, como o córtex visual. Por sua vez, em animais nocaute para *Pax6*, há uma expansão do córtex visual e um encolhimento do córtex frontal.

As áreas corticais diferem não apenas em termos de sua citoarquitetura, mas também em termos de conexões, particularmente com o tálamo dorsal. A área



QUADRO 23.2

A ROTA DA DESCOBERTA

Construindo um Mapa da Mente

por Pasko Rakic



Meu interesse no desenvolvimento de um mapa cortical cerebral começou em meados da década de 1960, enquanto eu era residente de neurocirurgia na Universidade Belgrade. Meus professores me aconselhavam repetidamente a ser extremamente cuidadoso ao cortar o córtex cerebral, “pois, diferentemente dos demais órgãos, ele é um mapa das distintas áreas e está precisamente conectado para desempenhar funções específicas e, uma vez removido, não pode ser recolocado ou se regenerar”. Quando eu perguntava como o mapa se formava, eu era informado acerca de literatura do século XIX, pois pouco sobre esse tópico havia sido descoberto desde então. Foi então que decidi abandonar a neurocirurgia até descobrir uma resposta para essa questão. Tive a sorte de receber uma bolsa da U.S. Fogarty International, que me levou a Harvard, onde encontrei Paul Yakovlev, um gigante no estudo da neuropatologia do desenvolvimento. Apreendi com ele sobre a velha hipótese de Wilhelm His, de que neurônios corticais em seres humanos se originam próximos aos ventrículos cerebrais. Não havia, no entanto, provas experimentais.

Ao retornar a Belgrade ao fim de minha bolsa, fiz fatias de tecido embrionário fresco de prosencéfalo humano em várias idades do desenvolvimento pré-natal e as coloquei em placas com meio de cultura contendo timidina radioativa (a timidina é um dos blocos constitutivos do ADN). Era impossível obter esse traçador específico da replicação do ADN na Europa

Oriental, mas consegui trazê-lo escondido dos Estados Unidos. Até onde eu sei, esse foi o primeiro experimento a utilizar uma preparação com fatias para estudar o desenvolvimento cortical. Uma vez que as células continuam a se dividir e sintetizar ADN após a morte, fui capaz de localizá-las em um sítio próximo à cavidade ventricular e na camada logo acima, que denominei zonas ventricular (VZ) e subventricular (SVZ), termos posteriormente adotados pelo Boulder Nomenclature Committee para as zonas neurogênicas em todos os vertebrados. O mais importante foi que não encontrei radioatividade incorporada em células da placa cortical, fornecendo a primeira evidência experimental de que, de fato, os neurônios recém-gerados estão programados para migrar para fora, para camadas mais superficiais do córtex em desenvolvimento, situadas abaixo da superfície cortical. Esse achado foi parte de minha tese de doutorado sobre o desenvolvimento do encéfalo humano, que não apenas abriu um novo campo de investigação, mas também propiciou uma oferta do Professor Raymond Adams para juntar-me ao corpo docente da Faculdade de Medicina de Harvard, em 1969.

Após estabelecer meu laboratório em Harvard, iniciei uma análise completa acerca de quando os neurônios nascem, migram e diferenciam-se no córtex cerebral de macaco (gênero *Macaca*), que foi escolhido porque seu desenvolvimento lento é similar ao encéfalo humano. Apreendi que, mesmo nesse

cérebro grande e convoluto, os neurônios migram e estabelecem-se em colunas, nas quais cada nova geração de neurônios ultrapassa a anterior. Além disso, uma vez que, nessa espécie, aproximadamente no meio da gestação os neurônios pós-mitóticos requerem mais de 2 semanas para migrar para seu destino final, fui capaz de investigar os mecanismos pelos quais eles encontram sua posição final nesse córtex cada vez mais distante e convoluto. Por exemplo, a reconstrução de imagens de secções seriais de tecido pelo microscópio eletrônico revelou ligações seletivas de neurônios em migração a células gliais radiais. Em primatas, essas células transitórias são distintas e mais diferenciadas do que em outros mamíferos, e seus eixos alongados abrangem toda a espessura da parede cerebral fetal (ver Figura A animada em <http://rakiclab.med.yale.edu/research/CorticalNeuronMigration.aspx>). Uma vez que é uma grande distância para um pequeno neurônio em migração, realizamos uma reconstrução completa da parede cerebral fetal de macaco em várias idades, cada qual necessitando de milhares de micrografias eletrônicas seriadas. Para criar uma reconstrução 3D automatizada na era anterior aos microcomputadores, tivemos acesso livre aos computadores da NASA utilizados no Projeto Apollo.

Essas descobertas inspiraram um novo campo de pesquisa e me levaram a postular a *unidade radial* e a *hipótese do protomapa*, acerca de como a complexa organização tridimensional do córtex é construída a partir de uma camada bidimensional de células-tronco neurais em divisão, nas zonas proliferativas ventricular e subventricular (ver Figura B animada em <http://rakiclab.med.yale.edu/research/RadialMigration.aspx>). Essas hipóteses sugeriram um mecanismo para a expansão da superfície do córtex cerebral durante a evolução, em vez de expandir sua espessura. A hipótese do protomapa também explicou como modificações genéticas podiam induzir conjuntos de diferentes unidades radiais, originando as diferentes áreas corticais. Experimentos com camundongos transgênicos forneceram evidências adicionais em apoio a ambos os modelos.

O entendimento de que a maior estrutura de nosso encéfalo recebe todos os seus neurônios via migração ordenada através de uma longa distância me fascinava tanto que, após minha mudança para a Universidade Yale, em 1979, decidi focalizar meus estudos nos mecanismos moleculares subjacentes à coordenação desses complexos processos. Minha estratégia tem sido realizar estudos comparativos do desenvolvimento cortical em roedores, primatas não humanos e em seres humanos, usando uma variedade de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo manipulações genéticas em animais, juntamente com o perfil de ARNm em fatias de encéfalo embrionário humano após microdissecação à laser. Iniciei com a ideia de adesão celular diferencial e busquei moléculas que permitiriam a um neurônio em migração reconhecer a superfície

da fibra (*shaft*) da célula da glia radial, de modo similar a uma interação antígeno-anticorpo. Identificamos diversos genes e moléculas sinalizadoras envolvidos na regulação da proliferação e da migração de neurônios corticais para suas posições nas áreas laminares e colunas apropriadas. Manipulando a migração neuronal utilizando fatores genéticos e ambientais, descobrimos anormalidades do posicionamento neuronal ocultas, que não podiam ser discernidas por meio de exames *post-mortem* de rotina, levando a novos vislumbres acerca da patogênese dos distúrbios do encéfalo (ver Quadro 23.4).

Ao longo dos anos, vim a compreender que o desenvolvimento do córtex é um processo complexo e multifatorial envolvendo vários genes, elementos reguladores e moléculas sinalizadoras. Desse modo, mesmo após cinco décadas de esforço, ainda estou tão comprometido como nunca com minha busca pelos mecanismos por meio dos quais o mapa cortical é formado, não apenas porque o órgão que detém tal segredo é aquele que nos distingue das outras espécies, mas também porque ele é o sítio de transtornos mentais devastadores que ainda precisam ser compreendidos.

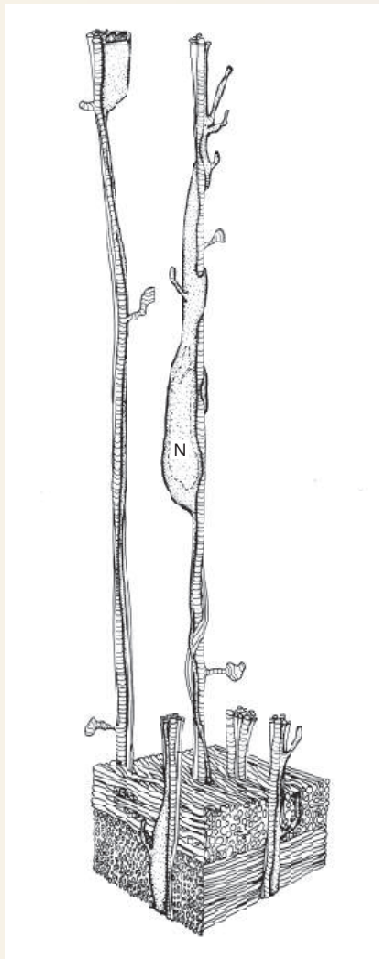


Figura A

Este desenho é baseado em uma reconstrução 3D de milhares de micrografias eletrônicas, mostrando uma célula precursora neural (marcada com N) migrando ao longo de uma fibra da glia radial. (Fonte: cortesia do Dr. Pasko Rakic.)

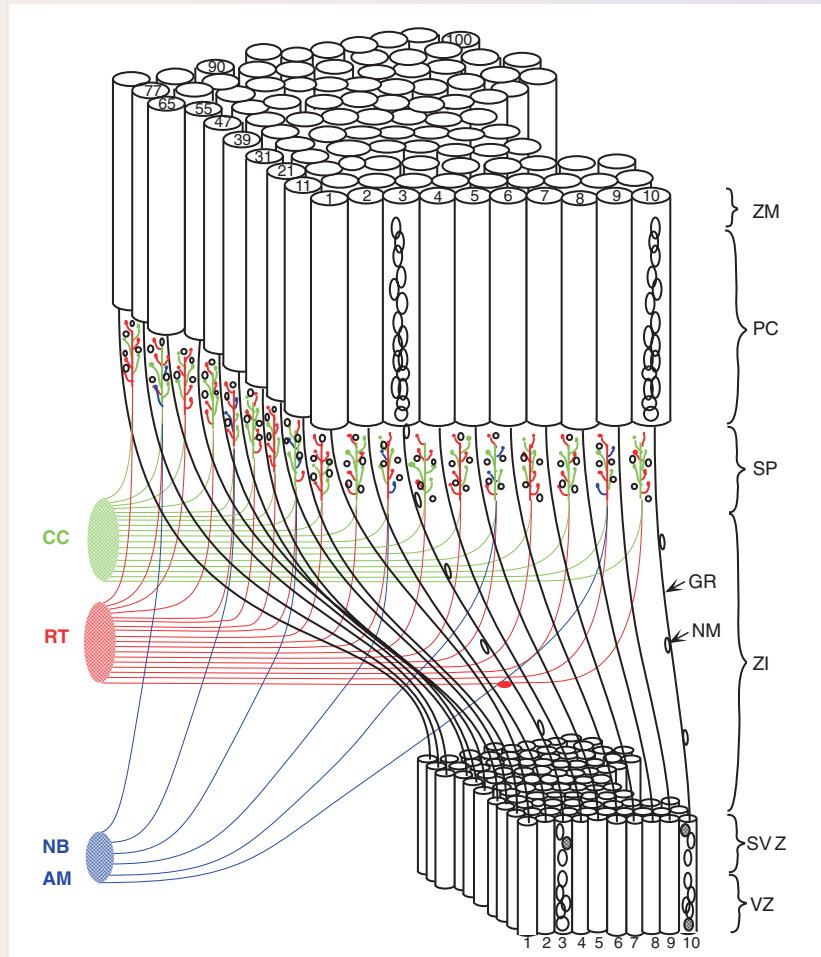
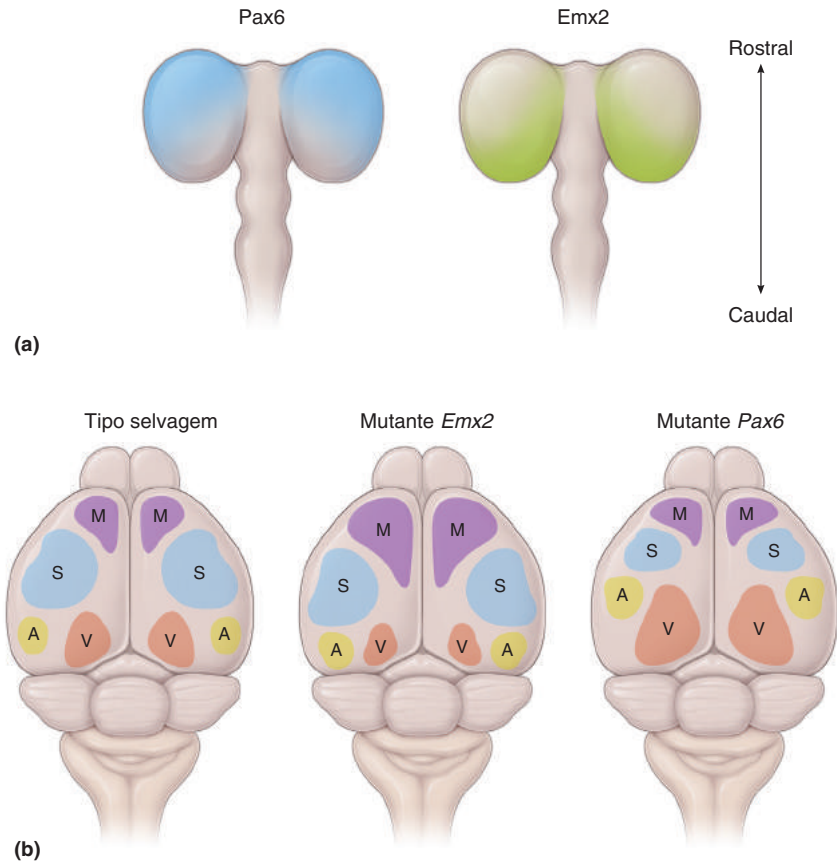


Figura B

Este desenho mostra como o protomapa nas zonas ventricular (VZ) e subventricular (SVZ) está relacionado ao córtex cerebral maduro. (Abreviaturas: ZI, zona intermediária; SP, subplaca; PC, placa cortical; ZM, zona marginal; CC, corpo caloso; RT, radiações talâmicas; AM, aferência monoaminérgica; NB, aferências a partir do núcleo basal; GR, glia radial; NM, célula precursora neural em migração.) (Fonte: cortesia do Dr. Pasko Rakic.)

► FIGURA 23.8

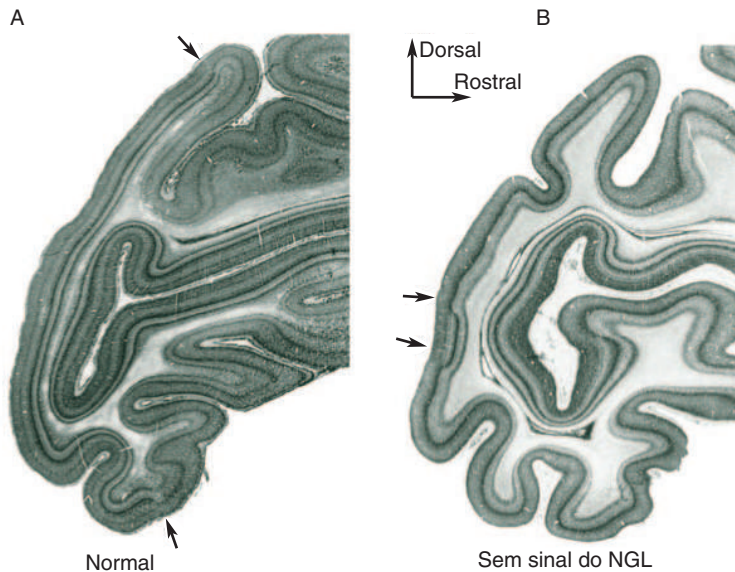
Os gradientes de fatores de transcrição controlam o tamanho das áreas corticais. (a) No telencéfalo fetal, Pax6 e Emx2 são expressas por células precursoras neurais em gradientes complementares, com Pax6 apresentando maior concentração no córtex anterior, e Emx2 tendo maior concentração no córtex posterior. (b) Os tamanhos das diferentes áreas corticais mudam se esses gradientes são alterados. Em camundongos geneticamente modificados para produzir menos Emx2, há uma expansão no tamanho de áreas anteriores. Em camundongos com redução na quantidade de Pax6, há uma expansão das áreas posteriores. Abreviaturas: M, córtex motor; S, córtex somatossensorial; A, córtex auditivo; V, córtex visual. (Fonte: adaptada de Hamasaki et al., 2004.)



17 recebe aferências do NGL, a área 3 recebe aferências do núcleo posterior ventral (VP), e assim por diante. Qual a contribuição das aferências talâmicas para a diferenciação citoarquitetônica das áreas corticais? Uma resposta clara foi fornecida por experimentos nos quais as aferências do NGL para o córtex estriado de macacos (área 17) foram eliminadas no início da vida fetal. Nesses animais, esta área apresentou tamanho bastante reduzido, com concomitante aumento no tamanho do córtex extraestriatal (Figura 23.9).

As aferências talâmicas são claramente necessárias, mas será que são suficientes para induzir a diferenciação citoarquitetônica em uma área cortical? Os pesquisadores Brad Schlaggar e Dennis O'Leary, do Instituto Salk, abordaram esse problema de uma nova maneira. Em ratos, as fibras talâmicas “aguardam” na substância branca cortical, não ingressando no córtex até alguns dias após o nascimento. Schlaggar e O'Leary removeram o córtex parietal de ratos recém-nascidos e o substituíram por um pedaço do córtex occipital. Isso criou uma situação na qual as fibras talâmicas do núcleo VP estavam aguardando sobre aquilo que teria sido o córtex visual. Notavelmente, as fibras invadiram o novo pedaço de córtex, e este assumiu a citoarquitetura característica do córtex somatossensorial de roedores (os “barris”; ver Figura 12.21). Em conjunto, esses resultados sugerem que o tálamo é importante para determinar o padrão das áreas corticais.

Antes de qualquer coisa, contudo, como podem os axônios talâmicos apropriados virem a ficar aguardando sob o córtex parietal? A resposta aparentemente está na subplaca. Os neurônios da subplaca, que apresentam um padrão de migração radial mais estrito, atraem os axônios talâmicos apropriados para diferentes partes do córtex em desenvolvimento: axônios do NGL para o córtex



▲ FIGURA 23.9

A diferenciação do córtex estriado de macaco requer sinais de entrada vindos do NGL durante o desenvolvimento fetal. As cabeças de seta indicam as bordas entre as áreas 17 e 18 em (a) um macaco normal e em (b) um macaco no qual as aferências do NGL degeneraram precocemente no desenvolvimento fetal. (Fonte: Dehay e Kennedy, 2007.)

occipital, axônios do núcleo VP para o córtex parietal, e assim por diante. Os axônios talâmicos específicos para determinadas áreas inervam, inicialmente, populações distintas de células da subplaca. Quando a placa cortical que está por cima cresce a um tamanho suficiente, os axônios invadem o córtex. A chegada dos axônios talâmicos causa a diferenciação citoarquitetônica que reconhecemos no cérebro adulto. Assim, a camada de subplaca com os primeiros neurônios a nascer parece conter as instruções para a montagem do mosaico cortical.

A GÊNESE DAS CONEXÕES

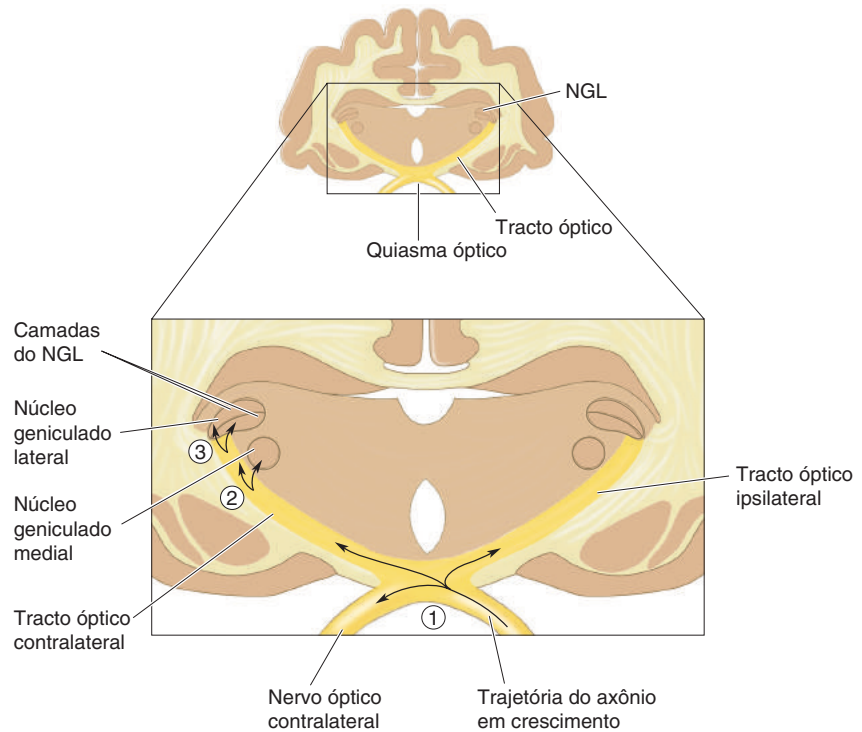
À medida que os neurônios se diferenciam, eles estendem axônios que devem encontrar seus “alvos” apropriados. Pense nesse desenvolvimento de conexões de longo alcance, ou formação de vias, no sistema nervoso central (SNC) como um fenômeno que ocorre em três fases: seleção de vias, seleção de alvos e seleção de endereço. Tentemos compreender o significado desses termos no contexto do desenvolvimento da via visual, da retina ao NGL, como mostrado na Figura 23.10.

Imagine, por um momento, que você deva guiar um axônio de uma célula ganglionar que cresce, projetando-se desde a retina até o local correto no NGL. Primeiro, você deixa o olho pelo nervo óptico e rumo ao encéfalo. Entretanto, logo você alcançará o quiasma óptico, na base do encéfalo, e deve decidir que lado da “bifurcação” deve tomar. Você tem três escolhas: pode entrar no tracto óptico do mesmo lado, do lado oposto ou, ainda, pode mergulhar no outro nervo óptico. O percurso correto depende da localização de sua célula ganglionar na retina e do tipo de célula. Se você vem da retina nasal, cruzaria o quiasma para o tracto óptico contralateral; mas, se você vem da retina temporal, permaneceria no tracto do mesmo lado. Em hipótese alguma você entraria no outro nervo óptico. Esses são exemplos das “decisões” que devem ser tomadas pelo axônio em crescimento durante a *seleção da via*.

► FIGURA 23.10

As três fases da formação de uma via.

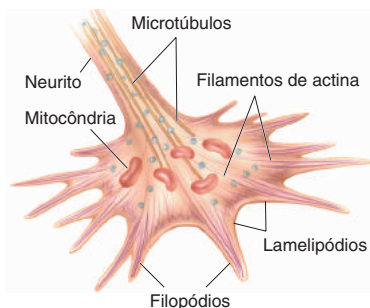
Durante seu crescimento, o axônio da retina faz várias “escolhas” para achar seu alvo correto no NGL. ① Durante a seleção da via, o axônio deve escolher a direção correta. ② Durante a seleção do alvo, o axônio deve escolher a estrutura correta para inervar. ③ Durante a seleção de endereço, o axônio deve escolher as células corretas com as quais estabelecerá sinapse na estrutura-alvo.



Tendo forjado seu caminho para o tálamo dorsal, você é agora confrontado com a escolha de qual núcleo do tálamo inervar. A escolha certa, é claro, é o núcleo geniculado lateral. Essa decisão é chamada de *seleção do alvo*.

No entanto, achar o alvo correto ainda não é o suficiente. Agora, você deve achar a camada correta do NGL. Deve, também, ter certeza de sair de forma a não quebrar o ordenamento com relação aos outros axônios provenientes da retina que estão entrando, de modo que a retinotopia no NGL seja estabelecida. Esses são exemplos das decisões que devem ser tomadas pelo axônio em crescimento durante a *seleção de endereço*.

Cada uma dessas fases de formação da via depende criticamente da comunicação entre as células. Essa comunicação ocorre de diversas maneiras: contato direto célula a célula, contato entre a célula e a secreção extracelular de outra célula e comunicação entre células à distância através de substâncias químicas difusíveis. À medida que as vias se estabelecem, os neurônios também começam a se comunicar mediante potenciais de ação e transmissão sináptica.



▲ FIGURA 23.11

O cone de crescimento. Os filopódios sondam o ambiente e direcionam o crescimento do neurito no sentido de dicas atrativas.

O Axônio em Crescimento

Uma vez que a célula precursora neural tenha migrado para ocupar sua posição adequada no sistema nervoso, o neurônio diferencia-se e estende processos que, ao final, tornar-se-ão o axônio e os dendritos. Nesse estágio inicial, contudo, os processos axonais e dendríticos parecem bastante similares e são denominados coletivamente *neuritos*. A ponta de um neurito em crescimento é chamada de **cone de crescimento** (Figura 23.11).

O cone de crescimento é especializado na identificação de um caminho apropriado para o neurito se alongar. A extremidade do cone de crescimento consiste em lâminas achatadas de membrana, denominadas *lamelipódios*, que ondulam em ondas rítmicas, como as “asas” de uma arraia nadando no fundo do oceano. Estendendo-se a partir dos lamelipódios estão finos espinhos, denominados *filopódios*, os quais sondam constantemente o ambiente, movendo-se

para locais próximos ou para longe do lamelipódio. O crescimento do neurito ocorre quando um filopódio, em vez de se retrair, agarra-se ao substrato (a superfície sobre a qual ele cresce) e puxa o cone de crescimento para a frente.

Obviamente, o crescimento do axônio não pode ocorrer a menos que o cone de crescimento avance sobre o substrato. Um substrato importante consiste em proteínas fibrosas que são depositadas no espaço entre as células, a **matriz extracelular**. O crescimento ocorre apenas se a matriz extracelular contém as proteínas adequadas. Um exemplo de um substrato permissivo é a glicoproteína *laminina*. Os axônios em crescimento expressam moléculas especiais de superfície, chamadas de *integrinas*, que se ligam à laminina, e essa interação promove o alongamento axonal. Substratos permissivos, rodeados por outros repulsivos, podem proporcionar corredores que guiam o axônio em crescimento ao longo de caminhos específicos.

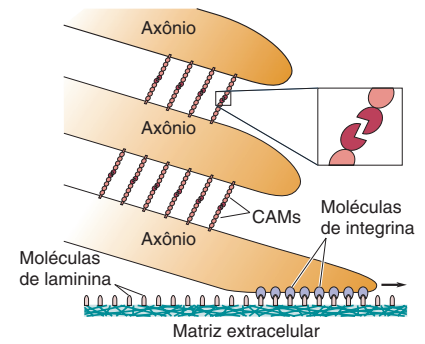
A viagem por essas verdadeiras estradas moleculares também recebe o auxílio da **fasciculação**, um mecanismo que faz os axônios que estão crescendo juntos permanecerem reunidos (Figura 23.12). A fasciculação deve-se à expressão de moléculas específicas de superfície, denominadas **moléculas de adesão celular** (CAMs, do inglês, *cell-adhesion molecules*). As CAMs presentes na membrana de axônios vizinhos juntam-se fortemente umas às outras, levando os axônios a crescerem em harmonia.

Orientação dos Axônios

Conectar o encéfalo parece um desafio formidável, principalmente tendo em vista as longas distâncias que muitos axônios percorrem através do sistema nervoso maduro. Lembre-se, entretanto, que as distâncias não são tão grandes durante o desenvolvimento, quando todo o sistema nervoso não mede mais do que poucos centímetros. Uma forma comum de formação de caminhos é o estabelecimento inicial de conexões pelos chamados *axônios pioneiros*. Esses axônios “se esticam” à medida que o sistema nervoso cresce, ajudando a conduzir axônios vizinhos que se desenvolvem mais tarde rumo aos mesmos alvos. Ainda assim, permanece a questão de como os axônios pioneiros crescem na direção correta, ao longo das vias corretas e rumo aos alvos corretos. A resposta parece ser que a trajetória dos axônios é fragmentada em segmentos menores, com apenas algumas centenas de micrômetros de comprimento. O axônio conclui um segmento quando chega em um alvo intermediário. A interação do axônio com o alvo intermediário aciona um “desvio” molecular que envia o axônio para o próximo alvo. Deste modo, “ligando os pontos”, os axônios acham seu caminho até o destino final.

Sinais de Orientação. Os cones de crescimento diferem em termos das moléculas que expressam em suas membranas. As interações entre essas moléculas da superfície celular com *dicas de orientação* no ambiente determinam a direção e o grau de crescimento. Esses sinais ou dicas de orientação podem ser atrativos ou repulsivos, dependendo dos receptores expressos pelo axônio.

Um **quimioatrator** é uma molécula difusível que age à distância, atraindo axônios em crescimento para seus alvos, assim como o aroma de café recém-passado atrai os aficionados. Embora a existência desses quimioatratores tenha sido proposta por Cajal há mais de um século e tenha sido inferida por vários estudos experimentais desde então, apenas recentemente essas moléculas atratoras foram identificadas em mamíferos. A primeira a ser descoberta foi uma proteína denominada **netrina**. A netrina é secretada por neurônios da linha média ventral da medula espinhal (Figura 23.13). O gradiente de netrina atrai os axônios dos neurônios do corno dorsal, que cruzarão a linha média para constituir o tracto espinotalâmico. Esses axônios possuem receptores para a netrina, e, quando esta se liga a eles, estimula o crescimento em direção à fonte de netrina.



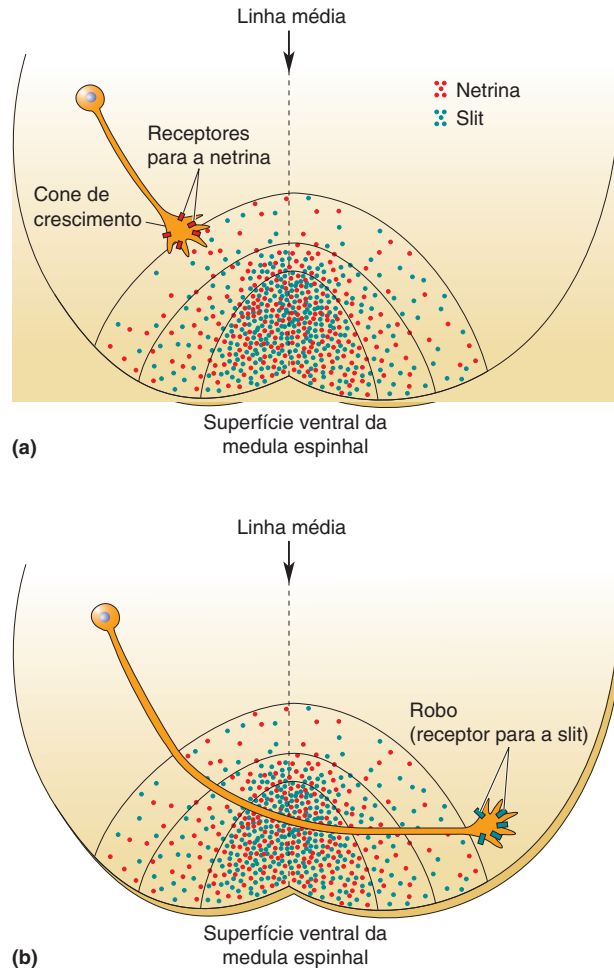
▲ FIGURA 23.12

Fasciculação. O axônio na parte inferior da figura cresce ao longo da “autoestrada” molecular da matriz extracelular. Os outros axônios andam de carona, agarrando-se uns aos outros pelas interações das moléculas de adesão celular (CAMs) em suas superfícies.

► FIGURA 23.13

Quimioatração e quimiorrepulsão.

Os axônios crescem, cruzando a linha média em dois estágios. Primeiro, eles são atraídos para a linha média e, então, são repelidos dela. **(a)** A proteína chamada netrina é secretada por células na linha média ventral da medula espinhal. Os axônios com receptores apropriados para a netrina são atraídos para a região onde estão as mais altas concentrações de netrina. **(b)** A proteína chamada slit é também secretada por células da linha média. Os axônios que expressam a proteína robo, os receptores de slit, crescem para longe das regiões de alta concentração de slit. O aumento da expressão de robo pelos axônios que cruzam a linha média garante que eles continuem crescendo para longe da mesma.



Contudo, essa é somente metade da história. Uma vez que os axônios cruzam a linha média, eles devem escapar do poderoso “canto de sereia” da netrina. Essa fuga é possibilitada pela ação da *slit*, outra proteína secretada pelas células da linha média. A *slit* é um exemplo de **quimiorrepelente**, uma molécula difusível que repele o axônio. Para a *slit* exercer essa ação, porém, o axônio deve expressar em sua superfície o receptor para a *slit*, uma proteína chamada *robo*. Os cones de crescimento que são atraídos para a linha média pela netrina expressam pouco robo e, por isso, são insensíveis à repulsão pela *slit*. Uma vez que cruzam a linha média, entretanto, eles encontram um sinal que aumenta a expressão de robo. Agora, a *slit* “repele” o axônio, e ele cresce para longe da linha média.

Esse exemplo mostra como o axônio pode ser “puxado” e “empurrado” pelas ações coordenadas de quimioatratores e quimiorrepelentes. A trajetória dos axônios em direção à, e para longe da, linha média também é restringida pelos substratos permissivos disponíveis para o crescimento. Neste exemplo, as células da linha média são um alvo intermediário – um dos “pontos” – ao longo da “estrada molecular” que se estende pela linha média. Essas células servem para alternadamente atrair e repelir o axônio em crescimento, à medida que ele cruza de um lado para o outro do SNC.

Estabelecendo Mapas Topográficos. Voltemos ao exemplo do axônio retinogênico em crescimento (ver Figura 23.10). Esses axônios crescem ao longo do substrato proporcionado pela matriz extracelular da parede ventral

do pedúnculo óptico. Um importante “ponto de tomada de decisão” dá-se no quiasma óptico. Os axônios da retina nasal cruzam e ascendem no tracto óptico contralateral, ao passo que os axônios da retina temporal permanecem no tracto óptico ipsilateral. De acordo com o que discutimos até aqui, podemos inferir que axônios da retina nasal e da retina temporal devem expressar diferentes receptores para as “dicas” secretadas na linha média.

Depois de os axônios da retina serem triados e separados na linha média, eles prosseguem innervando alvos, como o NGL e o colículo superior. Uma nova triagem dos axônios ocorre, dessa vez para estabelecer um mapa retinotópico na estrutura-alvo. Se aceitamos a proposição de que os axônios diferem com base em suas posições na retina (como deve ser o caso para justificar a decussação parcial no quiasma óptico), temos uma promissora base molecular para o estabelecimento da retinotopia. Essa ideia de que marcadores químicos no axônio em crescimento são pareados com marcadores químicos complementares nos seus alvos para estabelecer conexões precisas é chamada de **hipótese da quimioafinidade**.

Essa hipótese foi inicialmente testada em 1940, por Roger Sperry, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, em uma série importante de experimentos usando a projeção retinotectal de rãs. O tecto óptico é o homólogo, nos anfíbios, do colículo superior dos mamíferos. O tecto recebe aferências retinotopicamente ordenadas do olho contralateral e usa essa informação para organizar movimentos em resposta a estímulos visuais, como atacar após uma mosca passar voando. Assim, esse sistema pode ser utilizado para investigar os mecanismos que geram ordenadamente mapas no SNC.

Outra vantagem dos anfíbios é que os axônios de seu SNC se regeneram após serem cortados, o que não ocorre nos mamíferos (Quadro 23.3). Sperry aproveitou-se dessa propriedade para investigar como o mapa retinotópico foi estabelecido no tecto. Em um experimento, Sperry seccionou o nervo óptico, rotou o olho em 180 graus dentro da órbita e deixou o nervo “invertido” regenerar-se. Apesar do fato de os axônios no nervo óptico estarem embaralhados com relação a onde deviam estar naturalmente, os axônios cresceram rumo ao tecto óptico, chegando exatamente nos mesmos sítios que deveriam originalmente ocupar. Agora, contudo, quando uma mosca passava voando acima da cabeça, essas rãs davam o bote para baixo, e não para cima, pois seus olhos forneciam ao encéfalo uma imagem especular do mundo.

Que fatores controlam a orientação dos axônios da retina rumo à região correta do tecto? Quando os axônios ali chegam, eles devem crescer ao longo das membranas das células tectais. Os axônios da retina nasal cruzam a parte anterior do tecto e innervam os neurônios da parte posterior. Em contrapartida, os axônios da retina temporal crescem no tecto anterior e param ali (Figura 23.14a). Por quê? Experimentos mostraram que as membranas celulares de neurônios dos tectos anterior e posterior expressam fatores diferentes, que são permissivos para o crescimento dos axônios das retinas nasal e temporal. Os axônios nasais crescem bem sobre o substrato fornecido pelas membranas tectais, tanto do tecto anterior quanto do posterior (Figura 23.14b). Os axônios temporais, entretanto, crescem somente nas membranas tectais anteriores; as membranas posteriores os repelem (Figura 23.14c). Estudos recentes levaram à descoberta de que proteínas chamadas de **efrinas** são um sinal repelente para os axônios da retina temporal. Efrinas específicas são secretadas na forma de um gradiente ao longo da superfície do tecto, com os níveis mais altos sendo encontrados nas células tectais posteriores. Uma efrina interage com o receptor, chamado de *eph*, situado na superfície do axônio em crescimento. A interação da efrina com seu receptor inibe o crescimento axonal, de forma similar à interação slit-robo que discutimos previamente.



QUADRO 23.3 DE ESPECIAL INTERESSE

Por Que os Axônios de Nosso SNC Não Se Regeneram?

Comparados com outros vertebrados, os mamíferos são afortunados por vários motivos. Temos capacidade computacional e flexibilidade comportamental que nossos primos aquáticos distantes, os peixes e os anfíbios, não têm. Em um aspecto interessante, entretanto, peixes e rãs têm uma nítida vantagem – o crescimento de axônios no SNC adulto após uma lesão. Seccione o nervo óptico de uma rã, e ele crescerá novamente. Faça a mesma coisa em um ser humano, e a pessoa ficará cega para sempre. Naturalmente, os axônios de nosso SNC crescem ao longo de grandes distâncias no início do desenvolvimento. No entanto, algo acontece logo depois do nascimento, que torna o SNC, sobretudo a substância branca, um meio hostil para o crescimento axonal.

Quando um axônio é seccionado, o segmento distal degenera porque está isolado do soma. A ponta do segmento proximal do axônio seccionado, contudo, responde inicialmente emitindo cones de crescimento. Lamentavelmente, no SNC de mamíferos adultos esse crescimento é abortado. Entretanto, esse não é o caso no sistema nervoso periférico (SNP). Se você já teve um corte profundo, que seccionou o nervo periférico, sabe que, eventualmente, as sensações retornam na pele desnervada. Isso ocorre porque os axônios do SNP são capazes de se regenerar ao longo de grandes distâncias.

Surpreendentemente, a diferença crítica entre o SNP e o SNC de mamíferos não são os neurônios. O axônio de uma célula ganglionar da raiz dorsal do SNP regenera no nervo periférico, mas quando atinge o ambiente do SNC, no corno dorsal da medula espinal, o crescimento cessa. Por sua vez, se um axônio de um neurônio motor alfa do SNC for seccionado na periferia, ele crescerá novamente, até atingir seu alvo. Se esse axônio for cortado no SNC, não ocorrerá regeneração. Assim, a diferença crítica parece ser a diferença de ambiente entre o SNC e o SNP. Essa ideia foi testada, a partir do início da década de 1980, em uma série de experimentos muito importantes, que foram realizados em roedores adultos por Albert Aguayo e colaboradores no Hospital Geral de Montreal. Eles mostraram que axônios seccionados do nervo óptico podem crescer ao longo de grandes distâncias se receberem um enxerto de nervo periférico para crescer junto (Figura A). Contudo, tão logo o axônio atinja o alvo do transplante nervoso no SNC, o crescimento cessa.

O que é diferente nos nervos periféricos? Uma diferença é o tipo de células gliais mielinizantes: oligodendróglia no SNC e células de Schwann no SNP (ver Capítulo 2). Experimentos realizados por Martin Schwab, na Universidade de Zurique, mostraram que neurônios do SNC crescendo em cultura de tecido estendem seus axônios ao longo do substrato preparado com células de Schwann, mas não ao longo daquele com oligodendróglia e mielina do SNC. Esse achado levou à busca por fatores gliais que inibem o crescimento axonal, e uma molécula, chamada de *nogo*, foi finalmente identificada em 2000. A proteína *nogo* é aparentemente liberada quando a oligodendróglia é lesionada.

Os anticorpos contra *nogo* neutralizam sua atividade supressora do crescimento. Schwab e colaboradores têm injetado o anticorpo anti-*nogo* (chamado de *IN-1*) em ratos adultos após lesão da medula espinal. Esse tratamento permitiu que 5% dos axônios danificados se regenerassem – um efeito modesto, talvez, mas suficiente para que os animais mostrassem uma notável recuperação funcional. Os mesmos anticorpos têm sido empregados para a localização de *nogo* no SNC. A proteína é produzida pela oligodendróglia em mamíferos, mas não em peixes, e não é encontrada em células de Schwann.

Um dos últimos passos para se conectar o encéfalo dos mamíferos consiste em envolver os axônios jovens com mielina. Isso tem o efeito benéfico de acelerar a condução de potenciais de ação, mas têm um elevado custo: a inibição do crescimento axonal após uma lesão. Durante o século XX, os neurologistas aceitavam a falta de regeneração do axônio no SNC adulto como um triste fato da vida. Os achados recentes de moléculas com o poder de estimular ou inibir o crescimento de axônios no SNC, entretanto, oferecem esperança para o século XXI de que se possa criar tratamentos capazes de promover a regeneração de axônios em encéfalos e medulas espinais lesionados de seres humanos.

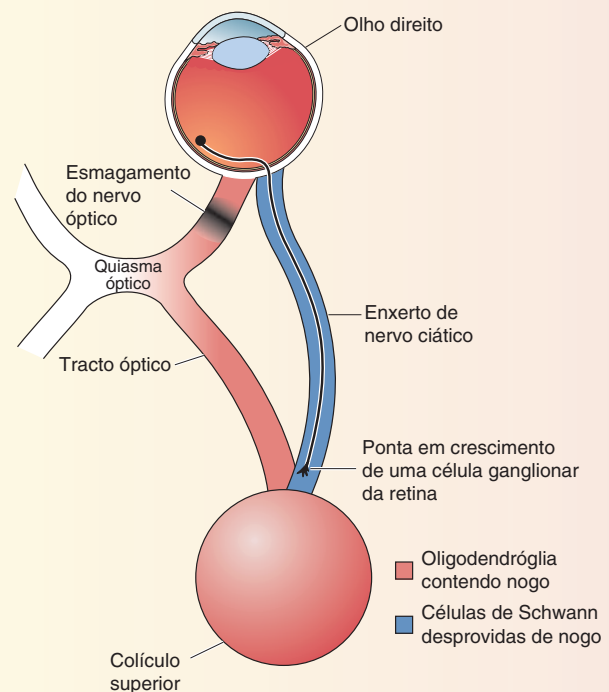
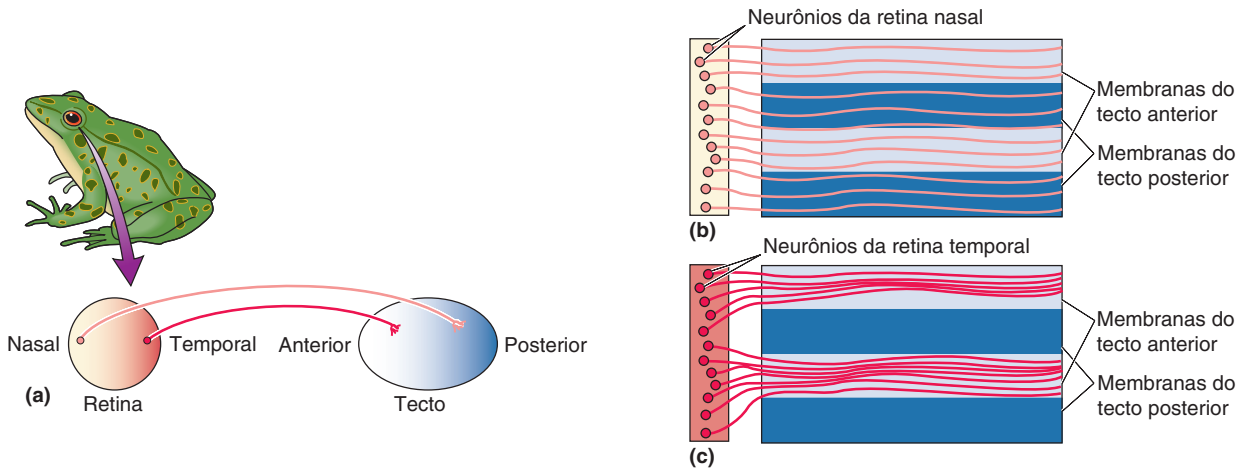


Figura A



▲ FIGURA 23.14

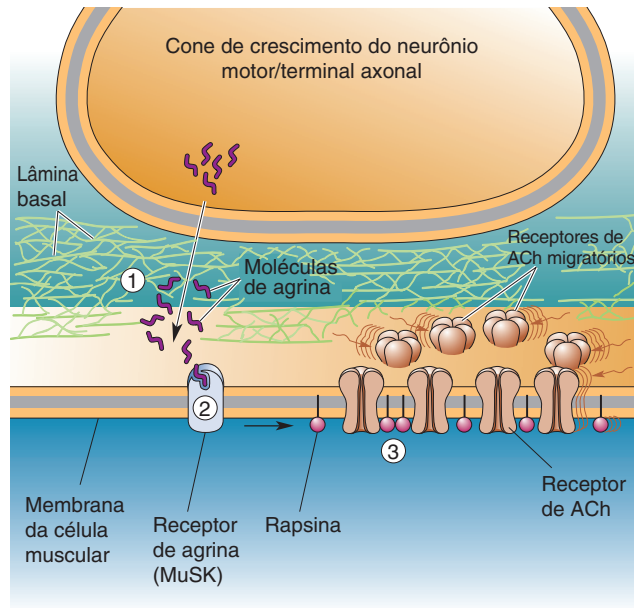
Estabelecendo a retinotopia na projeção retinotectal de rã. (a) A retinotopia é estabelecida quando a retina nasal projeta para o tecto posterior, e a retina temporal projeta para o tecto anterior. (b) Para revelar como essa retinotopia se estabelece, membranas de células dos tectos posterior e anterior são removidas da rã e depositadas em um padrão listrado no fundo de uma placa de Petri. Experimentos mostram que axônios da retina nasal *in vitro* crescem igualmente bem sobre membranas do tecto anterior ou do posterior. (c) Os axônios temporais, por outro lado, são repelidos pelas membranas do tecto posterior e crescem somente nas do tecto anterior.

Esses gradientes de expressão de sinais de orientação e seus receptores axonais podem impor uma considerável ordem topográfica na conexão da retina com seus alvos no encéfalo. Entretanto, como veremos a seguir, um maior refinamento das conexões frequentemente requer atividade neural.

A Formação das Sinapses

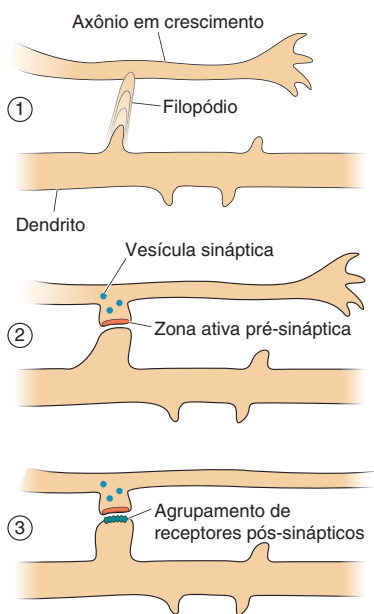
Quando o cone de crescimento entra em contato com seu alvo, uma sinapse é formada. A maior parte do que sabemos acerca desse processo provém de estudos referentes à junção neuromuscular. O primeiro passo parece ser a indução de um grupo de receptores pós-sinápticos no sítio de contato entre o nervo e o músculo. Esse grupo é iniciado por uma interação entre proteínas secretadas pelo cone de crescimento e a membrana-alvo. Na junção neuromuscular, uma dessas proteínas, chamada de *agrina*, é depositada no sítio de contato, no espaço extracelular (Figura 23.15). A camada de proteínas nesse espaço é denominada *lâmina basal*. A agrina na lâmina basal liga-se a um receptor na membrana da célula muscular, chamado de *cinase específica do músculo* ou *MuSK* (do inglês, *muscle-specific kinase*). A MuSK comunica-se com outra molécula, a *rapsina*, que parece agir como uma espécie de “pastor” que reúne os receptores pós-sinápticos de acetilcolina (AChR) na sinapse. O tamanho do “rebanho” de receptores é regulado por outra molécula liberada pelo axônio, a *neuregulina*, que estimula a expressão gênica do receptor na célula muscular.

A interação entre axônio e célula-alvo ocorre em ambos os sentidos, e a indução de um terminal pré-sináptico também parece envolver proteínas na lâmina basal. Fatores da lâmina basal, fornecidos pela célula-alvo, evidentemente podem estimular a entrada de Ca^{2+} no cone de crescimento, o que desencadeia a liberação de neurotransmissores. Assim, embora a maturação final da estrutura sináptica possa levar semanas, alguma transmissão sináptica, mesmo que rudimentar, aparece rapidamente após o contato ter sido estabelecido. Além de mobilizar os neurotransmissores, a entrada de Ca^{2+} no axônio também dispara mudanças no citoesqueleto, de modo que este assume a aparência de um terminal pré-sináptico e adere firmemente ao seu parceiro pós-sináptico.



▲ FIGURA 23.15

Passos na formação da sinapse neuromuscular. ① O neurônio motor em crescimento secreta a proteína agrina na lâmina basal. ② A agrina interage com a MuSK na membrana da célula muscular. Essa interação leva ao ③ agrupamento de receptores de ACh na membrana pós-sináptica pela ação da rapsina.



▲ FIGURA 23.16

Passos na formação de uma sinapse no SNC. ① Um filopódio dendrítico estabelece contato com um axônio. ② O contato leva ao recrutamento de vesículas sinápticas e proteínas da zona ativa na membrana pré-sináptica. ③ Os receptores para o neurotransmissor acumulam-se na pós-sinapse.

Passos semelhantes estão envolvidos na formação de sinapses no SNC, mas, neste caso, a formação pode ocorrer em uma ordem diferente e, definitivamente, utilizando moléculas distintas (Figura 23.16). Imagens ao microscópio de neurônios em culturas de tecido revelam que os filopódios estão continuamente sendo formados e se retraindo a partir de dendritos neuronais que buscam inervação. A formação de sinapses começa quando tal protrusão dendrítica atinge e toca um axônio que poderia estar passando. Essa interação parece causar a deposição, no sítio de contato, de uma zona ativa pré-sináptica predeterminada, seguindo-se o recrutamento de receptores de neurotransmissores na membrana pós-sináptica. Além disso, moléculas de adesão específicas, que servem para unir as duas porções da sinapse, são expressas tanto pela membrana pré-sináptica quanto pela membrana pós-sináptica.

A ELIMINAÇÃO DE CÉLULAS E DE SINAPSES

Esse mecanismo de formação de vias, discutido anteriormente, é suficiente para estabelecer um considerável ordenamento nas conexões encefálicas do feto. Por exemplo, no sistema visual, esse mecanismo garante que (1) os axônios da retina cheguem ao NGL, (2) que os axônios do geniculado cheguem à camada IV do córtex estriado e (3) que ambos os grupos de axônios formem sinapses nas suas estruturas-alvo na ordem retinotópica apropriada. Contudo, o trabalho de conectar o sistema nervoso ainda não terminou. Durante um longo período do desenvolvimento, desde antes do nascimento até a adolescência, essas conexões são refinadas. Pode parecer surpreendente, mas um dos mais significativos refinamentos é uma *redução*, em larga escala, no número dessas sinapses e desses neurônios recém-formados. O desenvolvimento de uma adequada função encefálica requer um balanço cuidadoso entre a gênese e a eliminação de células e sinapses (Quadro 23.4).



QUADRO 23.4 DE ESPECIAL INTERESSE

O Mistério do Autismo

O autismo é um transtorno do desenvolvimento em seres humanos, caracterizado por padrões repetitivos ou estereotipados de comportamento e prejuízo na comunicação e nas interações sociais. Embora as crianças afetadas pareçam normais ao nascimento, os sintomas aparecem gradualmente ao longo dos três primeiros anos de vida. Entre os primeiros sinais observados pelos pais de crianças autistas, estão problemas para falar aos 16 meses de idade, pouco contato de olhares, incapacidade para brincar com brinquedos, apego excessivo a um brinquedo ou objeto e ausência de sorrisos. Embora sujeitos com um diagnóstico de autismo mostrem esses traços, a gravidade varia consideravelmente de uma pessoa a outra, assim como a associação, ou “comorbidade”, com outros distúrbios diagnosticáveis, como incapacidade intelectual e crises convulsivas. Reconhecendo essa diversidade, os médicos usam geralmente o termo “transtorno do espectro autista”, ou TEA, para descrever essa condição. Os sujeitos em uma extremidade do espectro podem nunca desenvolver a linguagem e mostram grave prejuízo cognitivo. Na outra extremidade, os sujeitos podem crescer como estranhos socialmente, mas intelectualmente bem-dotados.

O TEA é um distúrbio herdado, porém sua genética é complexa. Em alguns casos, as mutações gênicas que conferem risco para o autismo ocorrem *de novo*, isto é, elas ocorrem esporadicamente, seja no esperma ou nos óvulos dos pais. Um fator de risco para essas mutações esporádicas é a idade avançada dos genitores, sobretudo dos pais. Em outros casos, a causa parece envolver diversas pequenas mutações herdadas dos pais, que apenas se manifestam como um TEA na prole que recebe esses genes “em dobro”. Avanços na tecnologia de sequenciamento do ADN permitiram a descoberta de muitas das mutações herdadas e esporádicas nos TEA. O número de genes afetados é da ordem de centenas, sugerindo que o distúrbio de muitos processos celulares distintos durante o desenvolvimento do encéfalo pode se manifestar como um TEA. Assim, como no caso dos transtornos psiquiátricos discutidos no Capítulo 22, um diagnóstico de TEA por se não identifica a causa, ou etiologia, da doença subjacente. A diversidade de etiologias genéticas explica, em parte, por que os sintomas variam tanto de uma pessoa para outra.

Embora anormalidades no comportamento surjam gradualmente após o nascimento, há evidências de que, em alguns casos, o palco pode ser preparado para um TEA durante o desenvolvimento fetal. Por exemplo, pesquisadores desco-

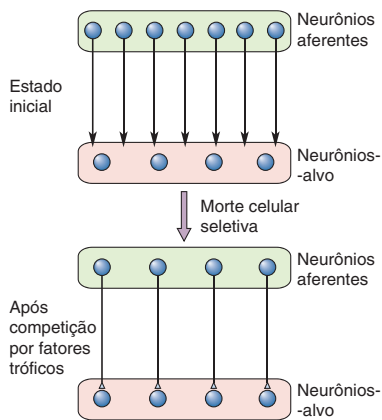
briram recentemente em amostras *post-mortem* de encéfalos de crianças autistas que pequenas porções do córtex frontal apresentam camadas corticais desorganizadas, as quais, como vimos neste capítulo, são formadas precocemente durante o desenvolvimento. Além disso, sabe-se também que genes implicados nos TEA são de grande importância para o desenvolvimento cortical aproximadamente na metade da gestação.

Estudos com imagens têm mostrado que crianças autistas também tendem a ter um crescimento acelerado do encéfalo, tanto da substância cinzenta quanto da branca, após o nascimento. Esse achado sugere que os encéfalos de bebês autistas possuem muitos neurônios e muitos axônios, embora alterações na glia também sejam possíveis. O crescimento do encéfalo é controlado pelo balanço entre a gênese e a destruição de células, axônios e sinapses e as proteínas que os formam. As mutações que trazem desequilíbrio a esse processo, pela produção excessiva ou destruição reduzida, poderiam levar a um crescimento anormal do encéfalo que, em última análise, será expresso como o prejuízo no comportamento, na comunicação e nas interações sociais que caracterizam o autismo.

Os neurocientistas esperam que a compreensão de como ocorre normalmente o estabelecimento das conexões no encéfalo venha a sugerir terapias para corrigir a trajetória alterada de crescimento encefálico em crianças em risco para o autismo. Estudos de uma doença chamada de *síndrome do X frágil* (SXF) fornecem um ponto interessante relacionado a esse caso. A SXF, caracterizada por prejuízo intelectual e TEA, é causada por alteração na função do gene *FMR1*, que codifica uma proteína chamada de *FMRP* (comentada no Capítulo 2). Nocauteando esse gene em camundongos e moscas-das-frutas, os pesquisadores identificaram como os encéfalos funcionam de modo diferente com essa mutação. Esses estudos têm mostrado que a FMRP normalmente funciona como um freio sobre a síntese proteica nos neurônios. Na ausência de FMRP, muitas proteínas são produzidas. De modo notável, os tratamentos elaborados para reduzir essa síntese excessiva de proteínas parecem corrigir muitos dos déficits causados pela deleção da FMRP em modelos animais. Esses estudos levantaram a empolgante possibilidade de que seja possível, em alguns casos, desvendar a natureza do autismo e da incapacidade intelectual a ele associada com uma farmacoterapia adequada.

Morte Celular

Populações inteiras de neurônios são eliminadas durante a formação de vias, por um processo conhecido como *morte celular programada*. Após os axônios terem atingido seu alvo e o estabelecimento de sinapses ter-se iniciado, ocorre um progressivo declínio no número de axônios e de neurônios pré-sinápticos. A morte celular reflete a competição por **fatores tróficos**, substâncias essenciais à vida que são fornecidas em quantidades limitadas pela célula-alvo. Acredita-se que esse processo produza o pareamento adequado entre o número de neurônios pré e pós-sinápticos (Figura 23.17).



▲ FIGURA 23.17

Combinando aferências com alvos mediante morte celular seletiva. Acredita-se que os neurônios que enviam sinais de entrada competem, uns com os outros, por quantidades limitadas de fatores tróficos produzidos pelos neurônios-alvo.

Um peptídeo denominado **fator de crescimento do nervo** (NGF, do inglês, *nerve growth factor*) foi o primeiro fator trófico a ser identificado na década de 1940 pela bióloga italiana Rita Levi-Montalcini. O NGF é produzido pelos alvos dos axônios na divisão simpática do sistema nervoso visceral. Levi-Montalcini e Stanley Cohen observaram que a injeção de anticorpos contra o NGF em camundongos recém-nascidos resultava em total degeneração dos gânglios simpáticos. O NGF, produzido e liberado pelos tecidos-alvo, é captado pelos axônios simpáticos e transportado retrogradamente, onde age promovendo a sobrevivência neuronal. Na realidade, se o transporte axoplasmático é interrompido, os neurônios morrem, apesar da liberação de NGF pelos tecidos-alvo. Esse trabalho pioneiro rendeu a Levi-Montalcini e Cohen o Prêmio Nobel de 1986.

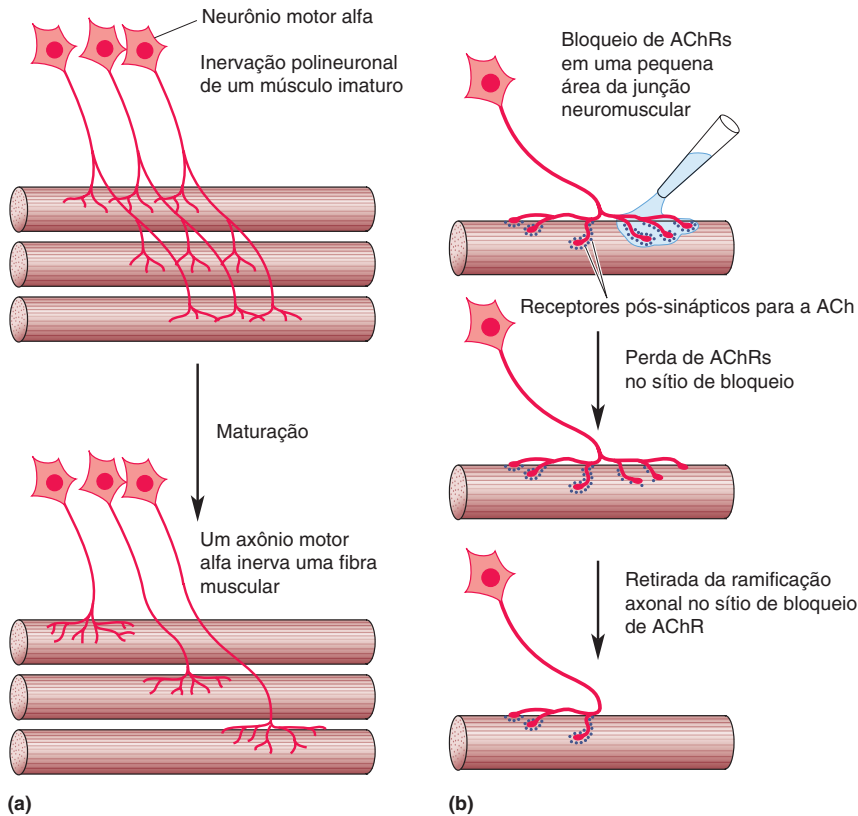
O NGF é um dos membros de uma família de proteínas tróficas relacionadas, coletivamente chamadas de **neurotrofinas**. Membros dessa família incluem as proteínas *NT-3*, *NT-4* e o *fator neurotrófico derivado do encéfalo* (BDNF, do inglês, *brain derived neurotrophic factor*), o qual é importante para a sobrevivência de neurônios no córtex visual. As neurotrofinas agem em receptores específicos da superfície celular. A maioria desses receptores são proteínas-cinase ativadas por neurotrofinas, chamadas de *receptores trk* (do inglês, *tyrosine kinase* [tirosina-cinase]), que fosforilam resíduos de tirosina nos seus substratos proteicos (lembre-se da fosforilação, do Capítulo 6). Essa reação de fosforilação estimula uma cascata de segundos mensageiros que, no fim, altera a expressão gênica no núcleo da célula.

A descrição da morte celular durante o desenvolvimento como algo “programado” reflete o fato de que ela é, na verdade, consequência de instruções genéticas para autodestruição. A importante descoberta de genes para a morte celular, por Robert Horvitz, no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (Massachusetts Institute of Technology), foi reconhecida com o Prêmio Nobel de 2004. Entende-se agora que as neurotrofinas salvam os neurônios, desligando esse programa genético. A expressão dos genes de morte celular causa a morte dos neurônios por um processo denominado **apoptose**, no qual ocorre a desagregação sistemática do neurônio. A apoptose difere da *necrose*, que é a morte celular acidental, resultante de lesão às células. Pesquisas relacionadas à morte celular de neurônios estão progredindo rapidamente, estimuladas pela esperança de que seja possível resgatar neurônios que estejam morrendo em distúrbios neurodegenerativos, como ocorre na doença de Alzheimer (ver Quadro 2.4) e na esclerose lateral amiotrófica (ver Quadro 13.1).

Mudanças na Capacidade Sináptica

Cada neurônio pode receber, sobre seus dendritos e soma, um número finito de sinapses. Esse número representa a *capacidade sináptica* do neurônio. Em todo o sistema nervoso, a capacidade sináptica tem seu pico no início do desenvolvimento e, depois, declina à medida que o neurônio amadurece. Por exemplo, no córtex estriado de todas as espécies examinadas até agora, a capacidade sináptica dos neurônios imaturos excede em cerca de 50% aquela das células adultas. Em outras palavras, os neurônios do córtex visual no cérebro de um bebê recebem 1,5 vez mais sinapses do que os neurônios de adultos.

Em que momento os neurônios corticais perdem todas essas sinapses? Jean-Pierre Bourgeois e Pasko Rakic, cientistas da Universidade Yale, conduziram um detalhado estudo no córtex estriado de macacos para responder a essa questão. Eles descobriram que a capacidade sináptica era notavelmente constante no córtex estriado desde o início da infância até a puberdade. Durante o período da adolescência, entretanto, a capacidade sináptica caía drasticamente – quase 50% em pouco mais de 2 anos. Um rápido cálculo revelou um dado espantoso: a perda de sinapses no córtex visual primário durante a adolescência ocorre a uma taxa média de 5 mil por segundo. (Não é de espantar que a adolescência seja um período tão complicado!)



◀ FIGURA 23.18

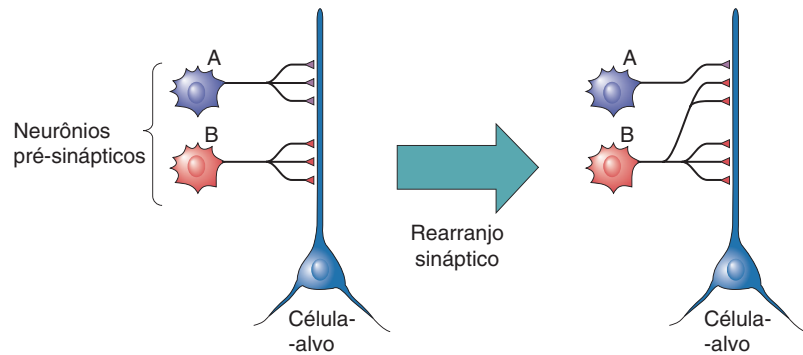
Eliminação sináptica. (a) Inicialmente, cada fibra muscular recebe aferências de vários neurônios motores alfa. Ao longo do desenvolvimento, todas as aferências, com exceção de uma, são perdidas. (b) Em geral, a perda de AChRs pós-sinápticos precede a retirada da ramificação do axônio. Também se pode estimular a eliminação sináptica simplesmente bloqueando um subgrupo de receptores com α -bungarotoxina.

Mais uma vez, a junção neuromuscular tem propiciado um sistema-modelo bastante prático para o estudo da eliminação sináptica. Inicialmente, uma fibra muscular pode receber aferências de vários neurônios motores diferentes. Entretanto, no final, essa inervação polineuronal é perdida, e cada fibra muscular recebe sinais de entrada de um único neurônio motor alfa (Figura 23.18a). Esse processo é regulado pela atividade elétrica no músculo. Silenciando-se a atividade da fibra muscular, teremos uma retenção da inervação polineuronal, ao passo que a estimulação do músculo acelera a eliminação de todas as aferências, exceto uma.

Observações cuidadosas revelaram que a primeira mudança durante a eliminação de sinapses é a perda de AChRs pós-sinápticos, seguida pela desorganização do terminal pré-sináptico e pela retração da ramificação do axônio. O que faz os receptores desaparecerem? A resposta parece ser a ativação insuficiente de receptores em um músculo que, de outro modo, seria ativo. Se os receptores forem parcialmente bloqueados com α -bungarotoxina (ver Quadro 5.5), eles serão internalizados, e o terminal axonal que inerva esse local se retrairá (Figura 23.18b). Contudo, se *todos* os AChRs são bloqueados, as sinapses permanecem, pois o músculo também é silenciado. Como veremos a seguir, um processo similar parece ocorrer durante o refinamento das conexões no SNC.

REARRANJO SINÁPTICO DEPENDENTE DE ATIVIDADE

Imagine um neurônio com uma capacidade sináptica de seis sinapses que recebe aferências de 2 neurônios pré-sinápticos, A e B (Figura 23.19). Um possível arranjo seria que cada um dos neurônios pré-sinápticos fornecesse três sinapses. Outro arranjo possível seria o neurônio A proporcionar 1 sinapse e o neurônio B proporcionar 5. Uma mudança de um desses padrões de aferências



▲ FIGURA 23.19

Rearranjo sináptico. A célula-alvo recebe o mesmo número de sinapses em ambos os casos, mas o padrão de inervação muda.

sinápticas para outro é chamada de *rearranjo sináptico*. Abundantes evidências mostram que rearranjos sinápticos podem ocorrer por todo o encéfalo imaturo.

O rearranjo sináptico é o passo final no processo de seleção de endereço. Diferentemente da maioria dos passos anteriores de formação de vias, o *rearranjo sináptico ocorre como uma consequência da atividade neural e da transmissão sináptica*. No sistema visual, parte desse delineamento de conexões depende de atividade que ocorre antes do nascimento, em resposta a descargas neuronais espontâneas. Entretanto, um significativo desenvolvimento depende de atividade que ocorre após o nascimento, sob a profunda influência de experiências sensoriais durante a infância. Assim, descobriremos que o funcionamento final do sistema visual adulto é determinado, em grande parte, pela qualidade do ambiente visual durante o período pós-natal inicial. Em um sentido muito real, *aprendemos a ver durante um período crítico do desenvolvimento pós-natal*.

Os neurocientistas que foram pioneiros nesse campo de trabalho foram nada menos do que David Hubel e Torsten Wiesel, os quais, como você deve se lembrar do Capítulo 10, também lançaram as fundações de nossa atual compreensão acerca do sistema visual central no encéfalo maduro. Em 1981, eles dividiram o Prêmio Nobel com Roger Sperry. Macacos e gatos foram usados por Hubel e Wiesel como modelos para os estudos do desenvolvimento dependente de atividade do sistema visual, uma vez que, assim como os seres humanos, ambas as espécies têm boa visão binocular. Estudos recentes têm utilizado roedores, pois são mais adequados para a investigação dos mecanismos moleculares subjacentes a esses processos.

Segregação Sináptica

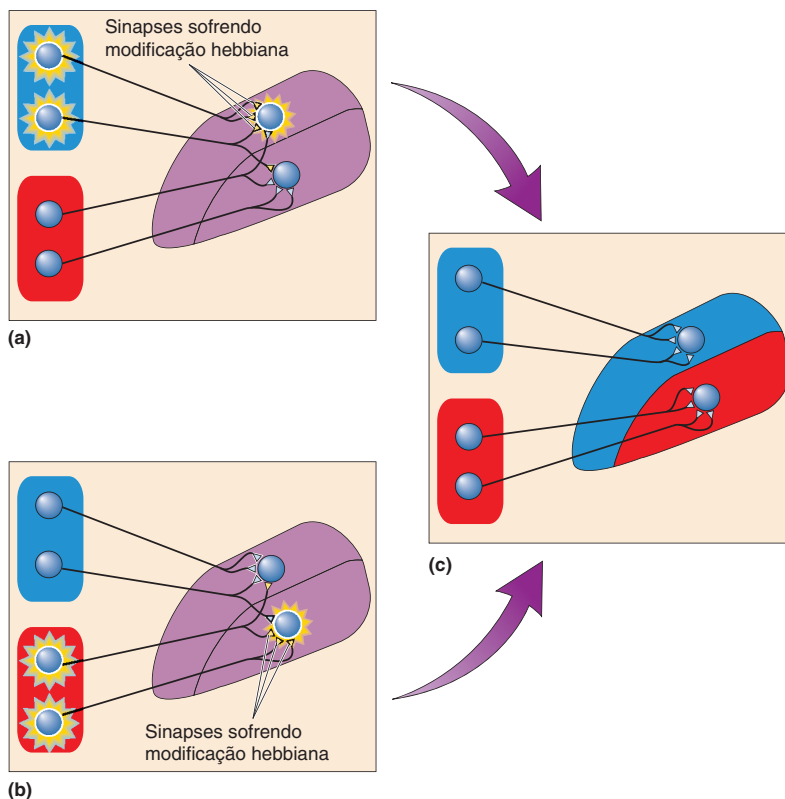
As conexões precisas estabelecidas com o auxílio de atratores e repelentes químicos podem ser impressionantes. Em alguns circuitos, entretanto, o refinamento final das conexões sinápticas parece necessitar de atividade neural. Um exemplo clássico é a segregação de sinais de entrada específicos de cada olho no NGL do gato.

Segregação de Aferências Retinianas no NGL. Os primeiros axônios a chegar ao NGL geralmente são aqueles da retina contralateral, e eles se espalham de modo a ocupar todo o núcleo. Algum tempo depois, a projeção ipsilateral chega e se entremescla com os axônios do olho contralateral. Os axônios dos dois olhos segregam-se, então, nos domínios específicos para cada olho, que são característicos do núcleo adulto. Se a atividade retiniana for silenciada com TTX (tetrodotoxina), esse processo de segregação não ocorre (lembre-se

que a TTX bloqueia os potenciais de ação). Qual é a fonte da atividade e como ela orquestra essa segregação?

Uma vez que a segregação ocorre ainda no ventre, antes do desenvolvimento dos fotorreceptores, a atividade não pode ser resultado da estimulação pela luz. Em vez disso, parece que as células ganglionares são espontaneamente ativas durante esse período de desenvolvimento fetal. Essa atividade não é aleatória, entretanto. Estudos feitos por Carla Shatz e colaboradores, na Universidade Stanford, indicam que as células ganglionares disparam em “ondas” quase sincrônicas, que se espalham através da retina. A origem dessa onda e sua direção de propagação pode ser aleatória, porém, durante cada onda, a atividade em uma célula ganglionar está altamente correlacionada com a atividade de suas vizinhas mais próximas. E, uma vez que essas ondas são geradas independentemente nas duas retinas, os padrões de atividade que surgem nos dois olhos não estão correlacionados um com o outro.

Acredita-se que a segregação dependa de um processo de estabilização sináptica, pelo qual somente serão mantidos os terminais da retina que estejam ativos ao mesmo tempo que seus neurônios-alvo pós-sinápticos do NGL. Esse mecanismo hipotético de plasticidade sináptica foi proposto pela primeira vez pelo psicólogo canadense Donald Hebb, nos anos 1940. Consequentemente, sinapses que podem ser modificadas dessa maneira são chamadas de **sinapses de Hebb**, e rearranjos sinápticos desse tipo são chamados de **modificações hebbianas**. De acordo com essa hipótese, sempre que uma onda de atividade retiniana faz um neurônio pós-sináptico do NGL disparar potenciais de ação, as sinapses entre eles serão estabilizadas (Figura 23.20). Como as atividades dos dois olhos não ocorrem ao mesmo tempo, as aferências competem intensamente, na base de “o vencedor leva tudo”, até que uma entrada é retida, e a outra é eliminada. Aferências retinianas que se “perderam” em alguma camada inadequada do NGL serão, no



◀ FIGURA 23.20

Plasticidade em sinapses de Hebb.

Dois neurônios-alvo no NGL têm aferências oriundas de olhos diferentes. Os sinais de entrada que chegam dos dois olhos inicialmente se sobrepõem e, então, são segregados sob a influência da atividade. (a) Os dois neurônios aferentes em um olho (parte superior) disparam ao mesmo tempo. Isso é suficiente para fazer disparar o neurônio-alvo superior do NGL – mas não o inferior. As aferências ativas projetando-se sobre o alvo ativo sofrem modificação hebbiana e se tornam mais efetivas. (b) Essa é a mesma situação que ocorre na parte a, exceto que agora os dois neurônios que fornecem sinais de entrada no outro olho (parte inferior) estão ativos simultaneamente, provocando disparos no neurônio-alvo na parte inferior. (c) Com o tempo, os neurônios que disparam juntos, conectam-se entre si. Observe também que as células de entrada que disparam fora de sincronia com o alvo perdem suas conexões.

caso, as “perdedoras”, porque sua atividade não se correlaciona consistentemente com a resposta pós-sináptica mais intensa (que é evocada pela atividade no outro olho). A seguir, examinaremos alguns mecanismos potenciais para essas modificações sinápticas com base em correlações.

Segregação das Aferências do NGL no Córtex Estriado. No córtex visual de macacos e gatos (mas não em outras espécies), as aferências originárias do NGL que servem aos dois olhos são segregadas em colunas de dominância



QUADRO 23.5 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Rãs com Três Olhos, Colunas de Dominância Ocular e Outras Esquisitices

Colunas (faixas ou bandas, dependendo da forma como são observadas) de dominância ocular são uma característica peculiar de alguns primatas, principalmente seres humanos e macacos, e de alguns carnívoros, principalmente gatos e furões. Por muitos anos, os pesquisadores acreditaram que aferências dos dois olhos se sobrepunham inicialmente na camada IV do córtex visual dessas espécies e que a segregação em colunas alternadas era baseada na comparação da atividade gerada nas retinas. Essa noção, contudo, foi colocada em questão pela observação de que sinais aferentes específicos de determinado olho para o córtex visual de furões podem ser detectados mesmo quando o desenvolvimento ocorre sem qualquer atividade na retina. Esse achado sugere que mecanismos moleculares de orientação, e não padrões de atividade, é que causam a segregação em faixas de dominância ocular.

É importante que reconheçamos, entretanto, que alguns problemas no desenvolvimento podem apresentar mais de uma solução. A ramificação da árvore filogenética para a família dos mamíferos, que levou aos modernos carnívoros e primatas, divergiu muito cedo na história evolutiva, há cerca de 95 milhões de anos. Uma vez que a maior parte dos demais mamíferos não apresenta colunas de dominância ocular, biólogos evolutivos acreditam que as colunas evoluíram in-

dependentemente nos carnívoros e primatas, de modo que devemos tomar cuidado ao generalizarmos acerca dos mecanismos de formação de dominância ocular.

Essa observação é belamente ilustrada por estudos com rãs de três olhos, conduzidos nos anos 1980 por Martha Constantine-Paton e seus alunos, então na Universidade de Princeton. Rãs, naturalmente, não têm três olhos. Normalmente, elas têm dois olhos, e cada retina projeta axônios exclusivamente para o tecto óptico contralateral. Entretanto, transplantando-se um “botão” óptico* de um embrião para a área do prosencéfalo de outro, os pesquisadores criaram uma situação em que duas projeções retinianas eram forçadas a crescer em direção ao mesmo tecto (Figura A, parte a). De modo surpreendente, as aferências segregaram-se em faixas, que se assemelhavam bastante aos padrões de dominância ocular observados no córtex estriado de macacos (Figura A, parte b). Entretanto, se a atividade nas retinas era bloqueada, os axônios dos dois olhos rapidamente tornavam-se entremeados. Esse experimento prova que diferenças na atividade podem, de fato, ser utilizadas para segregar aferências, como sugerido pelos modelos hebbianos de desenvolvimento.

*N. de T. Do inglês, *eyebud*, é a estrutura embrionária que se desenvolverá em uma vesícula óptica.



(a)

Figura A



(b)

(a) O terceiro olho desta rã se formou a partir de um botão óptico embrionário transplantado. (b) Seção tangencial através do tecto de uma rã de três olhos, realçada de forma a mostrar a distribuição de terminais axonais radioativos servindo um olho. (Fonte: cortesia da Dra. Martha Constantine-Paton.)

ocular. Essa segregação ocorre antes do nascimento e parece ser devida a uma combinação de sinais moleculares de orientação e diferenças de atividade na retina (Quadro 23.5).

Independentemente da forma como as colunas de dominância ocular são formadas, no entanto, o aparecimento da segregação não significa que os axônios perderam sua habilidade de crescer e retrair. A “plasticidade” das colunas de dominância ocular em macacos após o nascimento pode ser demonstrada dramaticamente por uma manipulação experimental utilizada por Wiesel e Hubel, denominada **privação monocular**, na qual uma pálpebra de um macaco jovem é suturada para permanecer fechada. Se a privação monocular for iniciada logo após o nascimento, o resultado surpreendente será que as colunas do olho aberto se expandirão em largura, ao passo que as colunas do olho ocluído diminuirão (Figura 23.21). Além disso, esses efeitos da privação monocular podem ser revertidos simplesmente ocluindo o olho que estava aberto e abrindo o que estava fechado. O resultado dessa manipulação de “reversão de oclusão” é que as colunas de dominância ocular encolhidas do olho que estava fechado expandem-se, e as colunas expandidas do olho aberto diminuem. Assim, axônios do NGL e suas sinapses na camada IV são altamente dinâmicos, mesmo depois do nascimento. Observe que esse tipo de rearranjo sináptico não é apenas dependente de atividade, mas também *dependente da experiência*, pois se baseia na qualidade do ambiente sensorial.

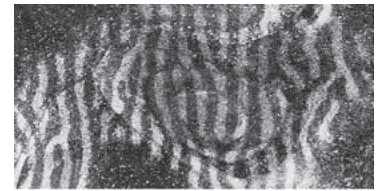
A plasticidade das colunas de dominância ocular, porém, não ocorre durante toda a vida. Hubel e Wiesel mostraram que, se a privação começar mais tarde na vida, esses efeitos anatômicos na camada IV não serão observados. Assim, existiria um **período crítico** para esse tipo de modificação estrutural. Em macacos do gênero *Macaca*, o período crítico para a plasticidade anatômica na camada IV vai até ao redor das 6 semanas de idade. Após esse período crítico, os aferentes do NGL aparentemente perdem sua capacidade de crescimento e retração e, de certo modo, ficam cimentados no lugar.

É importante considerarmos que existem muitos “períodos críticos” durante o desenvolvimento – momentos específicos, em que o destino do desenvolvimento é influenciado pelo ambiente (Quadro 23.6). No córtex visual, o fim do período crítico para a plasticidade anatômica da camada IV não implica o final da influência da experiência visual no desenvolvimento cortical. Como veremos, as sinapses no córtex estriado permanecem modificáveis pela experiência até a adolescência e além dela.

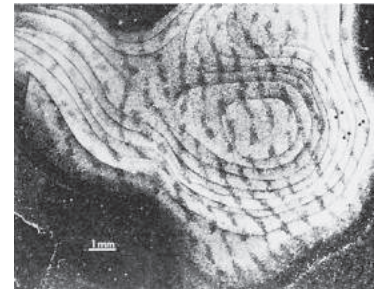
Convergência Sináptica

Embora os fluxos de informação dos dois olhos sejam inicialmente segregados, eles devem, eventualmente, combinar-se para produzir a visão binocular. A base anatômica da visão binocular em espécies com colunas de dominância ocular é a convergência das aferências de células da camada IV que servem aos olhos direito e esquerdo sobre células da camada III. Estas estão entre as últimas conexões a serem especificadas durante o desenvolvimento da via retinogeniculocortical. O rearranjo de sinapses dependente da experiência tem, mais uma vez, um importante papel nesse processo.

Conexões binoculares são formadas e modificadas sob a influência do ambiente visual durante o período após o nascimento e o início da infância. De modo distinto da segregação de domínios específicos para cada olho, que evidentemente depende de padrões *assíncronos** de atividade gerada espontaneamente nos dois



(a)



(b)

▲ FIGURA 23.21

Modificação das faixas de dominância ocular após privação monocular.

Secções tangenciais através da camada IV do córtex estriado de macaco estão realçadas para mostrar a distribuição dos terminais radioativos do NGL dedicados a um olho. (a) Um macaco normal. (b) Um macaco que sofreu privação monocular por 22 meses, começando com 2 semanas de vida. O olho não privado foi injetado, revelando a expansão das colunas de dominância ocular na camada IV. (Fonte: Wiesel, 1982, p. 585.)

*N. de T. Em neurociências, emprega-se a terminologia “assíncrono” e “síncrono” mais ou menos como é utilizada na área de processamento de dados. Seus homólogos anatômico-funcionais são: síncrono = paralelo e assíncrono = serial.



QUADRO 23.6 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

O Conceito de Período Crítico

Um período crítico do desenvolvimento pode ser definido como o período de tempo no qual as comunicações intercelulares alteram o destino da célula. O conceito geralmente é creditado ao embriologista experimental Hans Spemann. Trabalhando em torno da virada do século XX, Spemann mostrou que o transplante de um pedaço de um embrião no início do desenvolvimento de um local para outro frequentemente fazia o tecido “doador” tomar as características do “hospedeiro”, mas somente se o transplante acontecesse em um período bem definido. Uma vez que o tecido transplantado tenha sido induzido a mudar seu destino no desenvolvimento, o desfecho não podia mais ser revertido. Foi demonstrado que a comunicação intercelular, que alterava as características físicas (o fenótipo) das células transplantadas, era mediada tanto pelo contato quanto por sinais químicos.

O termo tomou novo significado com respeito ao desenvolvimento encefálico em consequência do trabalho de Konrad Lorenz em meados dos anos 1930. Lorenz estava interessado no processo pelo qual os gansos *graylag* (ganso selvagem comum europeu) tornam-se socialmente apegados a suas mães. Ele descobriu que, na ausência da mãe, os jovens gansos podem desenvolver apego social a uma variedade de objetos móveis, incluindo o próprio Lorenz (Figura A). Uma vez ligado a um objeto, os gansos irão segui-lo e se comportar como se ele fosse sua mãe. Lorenz usou a palavra *imprinting* para sugerir que a primeira imagem visual ficava impressa permanentemente no sistema nervoso da jovem ave. Também foi mostrado que o *imprinting* se limita a uma janela finita de tempo (os primeiros 2 dias após a eclosão do ovo), a qual Lorenz chamou de “período crítico” para o apego social. O próprio Lorenz traçou a analogia entre o processo de *imprinting* do ambiente externo no sistema nervoso e a indução que leva os tecidos a mudar o destino do desenvolvimento durante períodos críticos do desenvolvimento embrionário.

Esse trabalho teve um grande impacto no campo da psicologia do desenvolvimento. Os próprios termos *imprinting* e *período crítico* sugeriam que mudanças no fenótipo comportamental causadas pela experiência sensorial precoce eram permanentes e irreversíveis posteriormente na vida, semelhante à

determinação do fenótipo tecidual durante o desenvolvimento embrionário. Vários estudos expandiram o conceito de período crítico a aspectos do desenvolvimento psicossocial em mamíferos. A implicação fascinante era de que o destino dos neurônios e dos circuitos neurais no encéfalo dependia da experiência do animal durante a vida pós-natal imediata. Não é difícil perceber por que a pesquisa nessa área assumiu um significado social, além do científico.

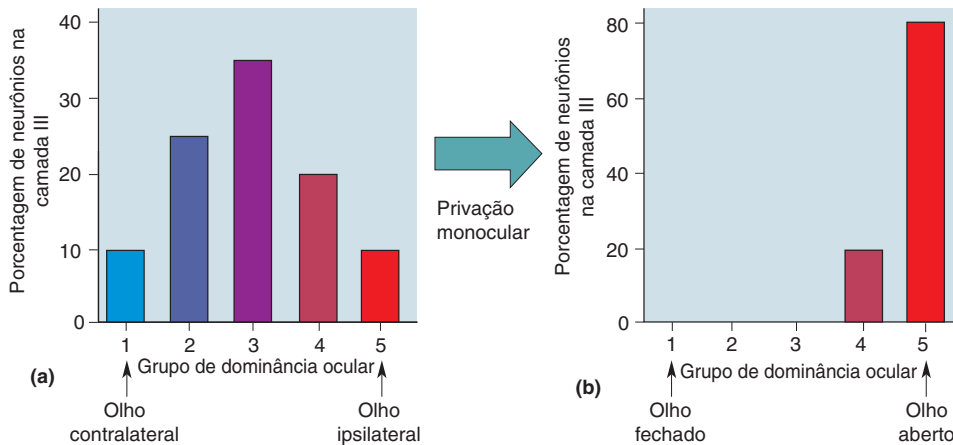
O efeito da experiência no destino neuronal deve ser, necessariamente, exercido pela atividade neural gerada no epitélio sensorial e comunicado por transmissão sináptica química. A ideia de que a atividade sináptica pode alterar o destino das conexões neuronais durante o desenvolvimento do SNC logo recebeu sólido suporte neurobiológico de estudos do desenvolvimento do sistema visual em mamíferos, começando com os experimentos de Hubel e Wiesel. Usando métodos anátômicos e neurofisiológicos, eles descobriram que a experiência visual (ou a falta dela) era um determinante importante do estado de conectividade nas vias visuais centrais e que essa influência do ambiente se limitava a um período finito na vida pós-natal precoce. Uma grande quantidade de trabalho foi dedicada a analisar a plasticidade dependente da experiência das conexões no sistema visual. Assim, o sistema visual é um excelente modelo para ilustrar os princípios dos períodos críticos no sistema nervoso em desenvolvimento.



Figure A
Konrad Lorenz com gansos *graylag*. (Fonte: Nina Leen/
Time Pix.)

olhos, o estabelecimento de campos receptivos binoculares depende de padrões correlacionados de atividade, que surgem dos dois olhos como uma consequência da visão. Isso foi claramente demonstrado por experimentos que extraem os padrões de atividade dos registros de cada um dos olhos. Por exemplo, a privação monocular, que substitui a atividade padronizada em um olho por atividade ao acaso, perturba profundamente as conexões binoculares no córtex estriado. Os neurônios que normalmente possuem campos receptivos binoculares respondem somente à estimulação do olho não privado. Essa alteração na organização binocular do córtex é chamada de **mudança de dominância ocular** (Figura 23.22).

Esses efeitos da privação monocular não são meramente um reflexo passivo das mudanças anatômicas na camada IV, discutidas anteriormente. Primeiro, as mudanças de dominância ocular podem ocorrer muito rapidamente, dentro de algumas horas de privação monocular, antes que quaisquer alterações



▲ FIGURA 23.22

A mudança de dominância ocular. Estes histogramas de dominância ocular foram construídos utilizando registros eletrofisiológicos de neurônios no córtex estriado de (a) gatos normais e de (b) gatos após um período de privação monocular no início da vida. As barras mostram a porcentagem dos neurônios em cada uma das cinco categorias de dominância ocular. Células dos grupos 1 e 5 são ativadas pela estimulação, respectivamente, do olho contralateral ou do olho ipsilateral, mas não de ambos. Células no grupo 3 são igualmente ativadas por ambos os olhos. Células dos grupos 2 e 4 são ativadas binocularmente, mas com alguma preferência, respectivamente, pelo olho contralateral ou pelo ipsilateral. O histograma na parte a revela que a maioria dos neurônios no córtex visual de um animal normal são ativados binocularmente. O histograma na parte b mostra que um período de privação monocular deixa poucos neurônios que respondem ao olho privado.

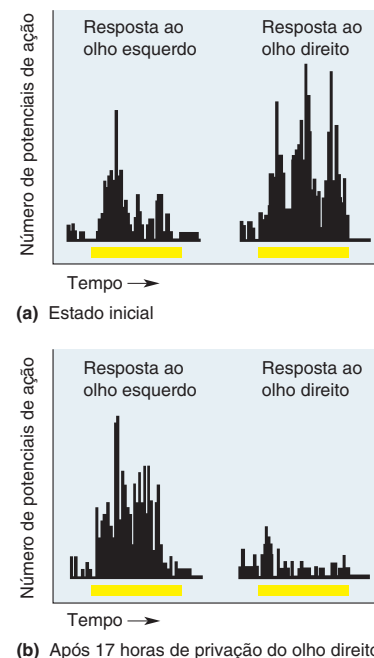
grosseiras na arborização axonal possam ser detectadas (Figura 23.23). Essas rápidas mudanças refletem alterações na estrutura e na composição molecular de sinapses, sem um remodelamento substancial dos axônios. Segundo, mudanças de dominância ocular podem ocorrer em idades bem além do período crítico para mudanças nas arborizações axonais no NGL.

Finalmente, mudanças de dominância ocular ocorrem em todos os mamíferos que apresentam visão binocular, e não apenas naquelas poucas espécies com *colunas* de dominância ocular. Tal plasticidade na dominância ocular, no entanto, também diminui com a idade, desaparecendo, em muitas espécies, no início da adolescência (Figura 23.24).

O período crítico de máxima plasticidade na dominância ocular coincide com a fase de maior crescimento da cabeça e dos olhos. Acredita-se, assim, que a plasticidade das conexões binoculares é necessária normalmente para manter uma boa visão binocular durante esse período de crescimento rápido. O risco associado a uma sintonia fina dependente de atividade como essa é que tais conexões também são altamente suscetíveis à privação.

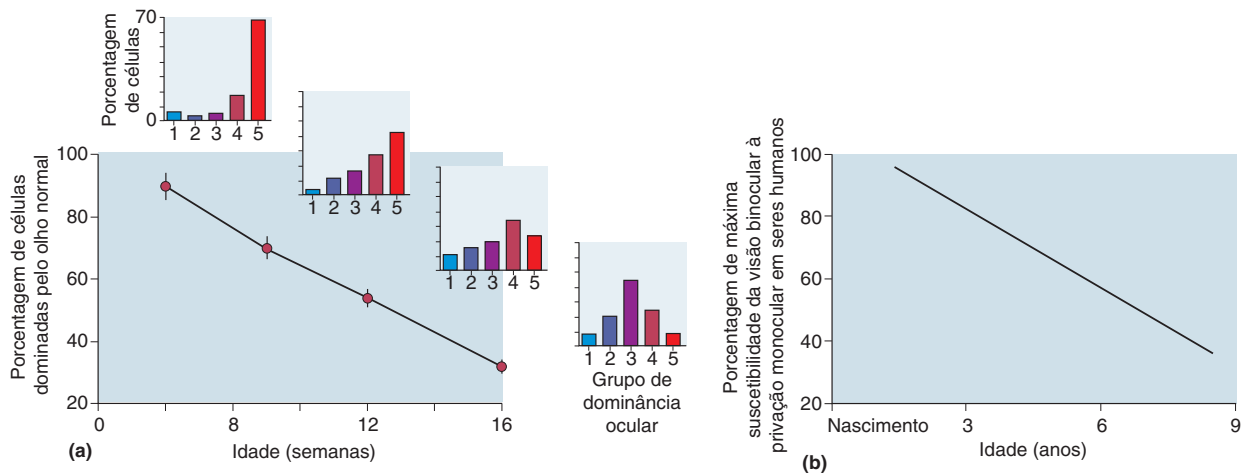
Competição Sináptica

Como você bem sabe, um músculo que não é utilizado regularmente vai atrofiar-se e perder sua força – “use-o ou perca-o”. Será que a desconexão de sinapses privadas de atividade não é uma simples consequência da falta de uso? Esse não parece ser o caso no córtex estriado, visto que a desconexão das aferências originárias de um olho privado requer que as aferências que vêm do olho aberto estejam ativas. O que verificamos é um evidente processo de **competição binocular**, no qual as aferências oriundas dos dois olhos competem ativamente pelo controle sináptico do neurônio pós-sináptico. Se as atividades dos dois olhos são de intensidade equivalente e, além disso, correlacionam-se entre si, as duas aferências serão preservadas na mesma célula cortical. Se esse balanço for



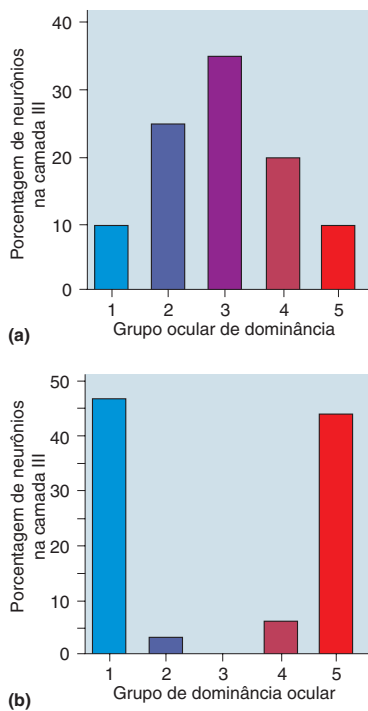
▲ FIGURA 23.23

Rápidas mudanças de dominância ocular. Esses histogramas mostram o número de potenciais de ação gerados por um único neurônio no córtex visual de um filhote de gato ao longo do tempo. Um estímulo visual foi apresentado nos tempos indicados pelas barras amarelas, primeiro para o olho esquerdo e então para o olho direito. (a) Respostas iniciais, antes de um período de privação monocular. Observe que, embora haja uma leve dominância ocular favorecendo o olho direito, cada olho evoca uma forte resposta. (b) O mesmo neurônio, registrado depois da reabertura do olho direito após 17 horas de privação monocular. O olho que foi privado não mais é capaz de evocar uma resposta. (Fonte: adaptada de Mioche e Singer, 1989.)



▲ FIGURA 23.24

Período crítico para a plasticidade das conexões binoculares. Os gráficos mostram a sensibilidade das conexões binoculares à privação monocular (do olho contralateral) iniciada em diferentes idades pós-natais em um gato. **(a)** Mudanças de dominância ocular registradas em gatos em resposta a 2 dias de privação monocular. O gráfico de linha mostra o declínio da plasticidade devido à idade, e os histogramas mostram as mudanças de dominância ocular correspondentes. **(b)** Uma estimativa do declínio da plasticidade de conexões binoculares durante o desenvolvimento em seres humanos. (Fonte: adaptada de Mower, 1991.)



▲ FIGURA 23.25

Efeito do estrabismo na binocularidade cortical. **(a)** Histograma de dominância ocular de um animal normal como o da Figura 23.22a. **(b)** Nesse caso, os olhos foram colocados fora de alinhamento, seccionando-se um dos músculos oculares. Após um curto período de estrabismo, as células binoculares estão quase que completamente ausentes. As células no córtex visual são estimuladas, ou pelo olho direito, ou pelo esquerdo, mas não por ambos.

perturbado pela privação de um olho, entretanto, a aferência mais ativa desloca, de alguma forma, as sinapses privadas, ou as torna menos efetivas.

A competição no córtex visual é demonstrada pelos efeitos do **estrabismo**, uma condição na qual os olhos não estão perfeitamente alinhados (i.e., eles se apresentam convergentes ou divergentes). Esse distúrbio visual comum em seres humanos pode resultar em perda permanente da visão estereoscópica. Um estrabismo experimental pode ser produzido cirurgicamente ou opticamente, desalinhando-se os dois olhos e, assim, fazendo os dois padrões visualmente evocados de atividade chegarem ao córtex fora de sincronia. Se você pressionar suavemente um olho com o dedo, “verá” as consequências do desalinhamento dos dois olhos. Uma perda completa dos campos receptivos binoculares ocorre após um período de estrabismo, embora os dois olhos mantenham iguais representações no córtex (Figura 23.25). Essa é uma clara demonstração de que a desconexão das aferências de um olho ocorre devido à competição e não pelo desuso (os dois olhos estão igualmente ativos, mas, para cada célula, “o vencedor leva tudo”). Se produzido suficientemente cedo, o estrabismo também pode tornar mais pronunciada a segregação de colunas de dominância ocular na camada IV.

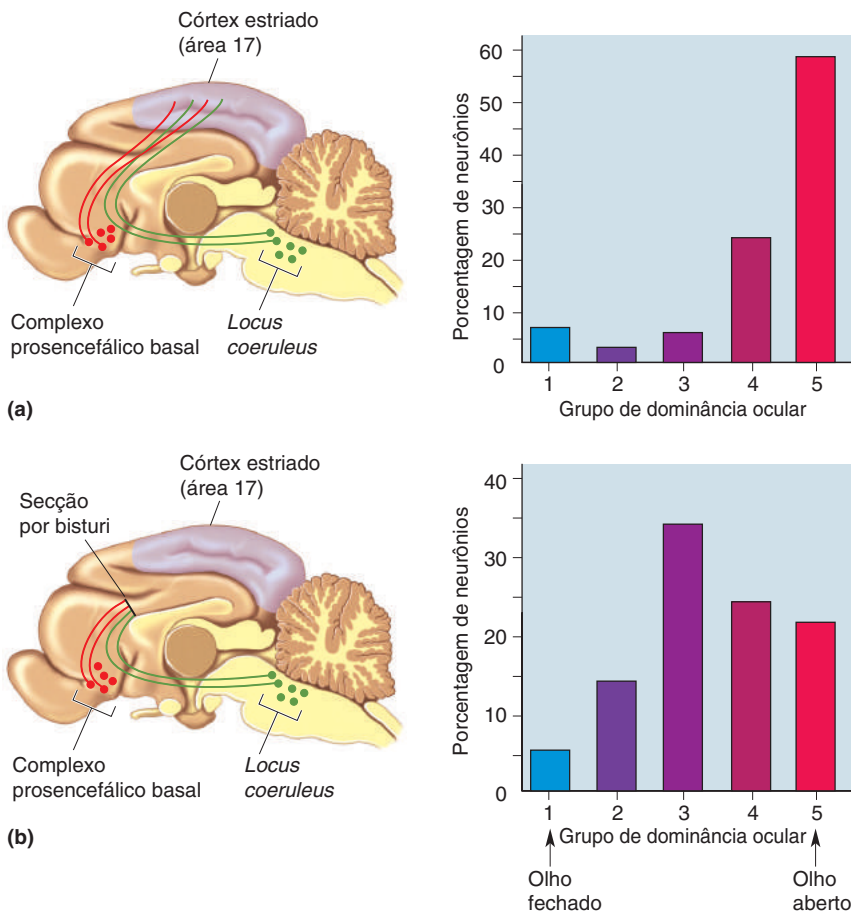
As mudanças na dominância ocular e na binocularidade, após a privação, têm claras consequências comportamentais. Uma mudança de dominância ocular após uma privação monocular deixa o animal visualmente prejudicado no olho privado, e a perda da binocularidade associada ao estrabismo elimina completamente a percepção estereoscópica de profundidade. Nenhum desses efeitos é irreversível, entretanto, se for corrigido a tempo, no período crítico. A lição clínica é clara: cataratas congênicas ou desalinhamentos oculares devem ser corrigidos no início da infância, tão logo quanto seja cirurgicamente possível, para evitar incapacidades visuais permanentes.

Influências Moduladoras

Com o aumento da idade, parece haver restrições adicionais nas formas de atividade que causam modificações nos circuitos corticais. Antes do nascimento,

a ocorrência espontânea de disparos em rajada na atividade da retina é suficiente para orquestrar aspectos da seleção de endereço no NGL e no córtex. Após o nascimento, uma interação com o ambiente visual é de crítica importância. Todavia, mesmo a atividade retiniana induzida visualmente pode ser insuficiente para modificações na binocularidade durante esse período crítico. Cada vez mais evidências experimentais indicam que essas modificações também requerem que o animal preste atenção aos estímulos visuais e utilize a visão para conduzir seu comportamento. Por exemplo, as modificações na binocularidade que se seguem à estimulação monocular não ocorrem quando o animal é mantido anestesiado, mesmo sabendo-se que os neurônios corticais respondem rapidamente à estimulação visual sob tais condições. Essas e outras observações levaram à proposição de que a plasticidade sináptica no córtex requer a liberação de “fatores permissivos” extrarretinais, que estão ligados ao estado comportamental (p. ex., nível de alerta).

Algum progresso tem sido feito na identificação das bases físicas desses fatores permissivos. Lembre-se que vários sistemas modulatórios difusos inervam o córtex (ver Capítulo 15). Esses sistemas incluem as aferências noradrenérgicas do *locus coeruleus* e as aferências colinérgicas do prosencéfalo basal. Os efeitos da privação monocular têm sido estudados em animais nos quais essas aferências modulatórias ao córtex estriado foram eliminadas. Descobriu-se que isso causa um prejuízo substancial da plasticidade da dominância ocular, embora a transmissão na via retinogeniculocortical não tenha sido afetada pela lesão (Figura 23.26).



◀ FIGURA 23.26

A plasticidade das conexões binoculares depende das aferências modulatórias.

(a) Uma visão sagital medial de um encéfalo de gato, mostrando as trajetórias de dois tipos de aferências modulatórias para o córtex estriado. Uma, em verde, chega do *locus coeruleus* e utiliza NA como um transmissor, e a outra, em vermelho, surge do complexo do prosencéfalo basal e utiliza ACh como um neurotransmissor. A atividade de ambas as aferências está relacionada aos níveis de atenção e de alerta. Se esses sistemas estão intactos, a privação monocular produz a esperada mudança de dominância ocular, como mostrado à direita no histograma. **(b)** O resultado da depleção dessas aferências modulatórias para o córtex. A privação monocular tem, então, pouco efeito sobre as conexões binoculares no córtex estriado. (Fonte: adaptada de Bear e Singer, 1986.)

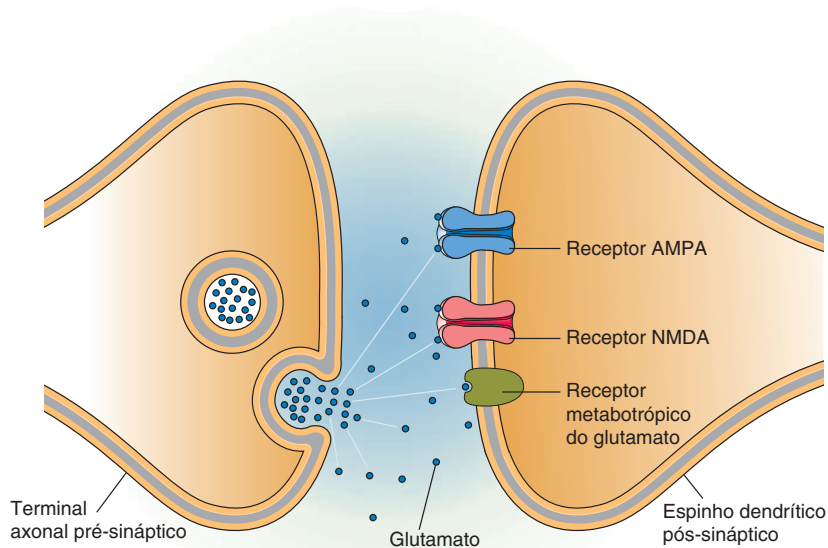
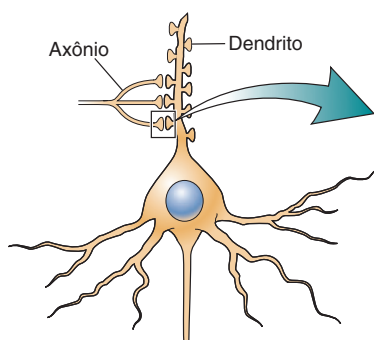
MECANISMOS ELEMENTARES DA PLASTICIDADE SINÁPTICA CORTICAL

As sinapses formam-se na ausência de qualquer atividade elétrica. No entanto, como vimos, o despertar da transmissão sináptica durante o desenvolvimento desempenha um papel vital no refinamento final das conexões. Com base na análise da plasticidade dependente da experiência no córtex visual e em outras regiões, podemos formular duas “regras” simples para as modificações sinápticas:

1. Quando um axônio pré-sináptico está ativo, e, ao mesmo tempo, o neurônio pós-sináptico está *fortemente ativado* sob a influência de outras aferências, a sinapse formada pelo axônio pré-sináptico é reforçada. Essa é outra maneira de formular a hipótese de Hebb, mencionada previamente. Em outras palavras, *neurônios que disparam juntos se conectam*.
2. Quando o axônio pré-sináptico é ativado ao mesmo tempo em que o neurônio pós-sináptico é *ativado fracamente* por outras aferências, a sinapse formada pelo axônio pré-sináptico é enfraquecida. Em outras palavras, *neurônios que disparam fora de sincronia perdem sua conexão*.

A chave parece ser a *correlação*. Lembre-se que, na maioria das regiões do SNC, incluindo o córtex visual, uma única sinapse tem pouca influência sobre a taxa de disparo do neurônio pós-sináptico. Para ser “ouvida”, a atividade da sinapse deve estar correlacionada com a atividade de muitas outras aferências convergindo sobre o mesmo neurônio pós-sináptico. Quando a atividade da sinapse se correlacionar consistentemente com uma intensa resposta pós-sináptica (e, desse modo, com a atividade das muitas outras aferências necessárias para tal), a sinapse será preservada e reforçada. Quando a atividade sináptica consistentemente falhar em se correlacionar com uma forte resposta pós-sináptica, a sinapse será enfraquecida e eliminada. Desse modo, as sinapses são “validadas” com base na sua capacidade de participar da ativação dos seus parceiros pós-sinápticos.

Quais os mecanismos subjacentes a essas modificações sinápticas com base em correlações? A resposta requer conhecimento dos mecanismos de transmissão sináptica excitatória no encéfalo.



▲ FIGURA 23.27
Receptores para o glutamato nas sinapses excitatórias.

Transmissão Sináptica Excitatória no Sistema Visual Imaturo

O glutamato é o transmissor de todas as sinapses modificáveis que temos estudado (retinogeniculadas, geniculocorticais e corticocorticais) e ativa vários subtipos de receptores pós-sinápticos. Lembre-se, do Capítulo 6, que os receptores para neurotransmissores podem ser classificados em duas amplas categorias: receptores acoplados à proteína G, ou receptores metabotrópicos, e canais iônicos ativados por glutamato permitem a passagem de íons carregados positivamente para dentro da célula pós-sináptica e podem, ainda, ser classificados nos subtipos AMPA ou NMDA*. Receptores AMPA e NMDA estão colocalizados em muitas sinapses.

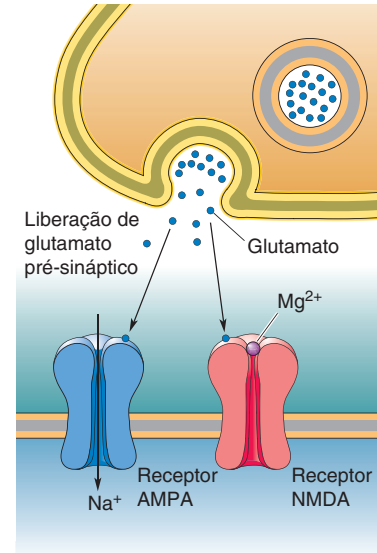
Um receptor do tipo NMDA tem duas características incomuns que o distinguem do receptor AMPA (Figura 23.28). Primeiro, a condutância através do receptor NMDA é dependente da voltagem, devido à ação do íon Mg^{2+} no canal. No potencial de membrana de repouso, a corrente de entrada através do receptor NMDA é interrompida pelo movimento do íon Mg^{2+} para dentro do canal, onde esse íon fica alojado. À medida que a membrana é despolarizada, contudo, o bloqueio pelo Mg^{2+} é deslocado do canal, e a corrente pode passar livremente para dentro da célula. Assim, uma corrente razoável através do canal do receptor NMDA requer a liberação concomitante de glutamato pelo terminal pré-sináptico e a despolarização da membrana pós-sináptica**. A outra característica notável do receptor NMDA é que seu canal conduz Ca^{2+} . Assim, a magnitude do fluxo de Ca^{2+} passando através do canal/receptor NMDA sinaliza especificamente o nível de coativação pré e pós-sináptica.

Curiosamente, quando uma sinapse glutamatérgica é formada, somente receptores do tipo NMDA aparecem na membrana pós-sináptica. Como consequência disso, a liberação de glutamato em uma única sinapse evoca pouca resposta quando a membrana pós-sináptica está em seu potencial de repouso. Essas sinapses “silenciosas” anunciam sua presença apenas quando um número suficiente delas está ativo ao mesmo tempo, de modo a causar despolarização o suficiente para liberar o bloqueio de Mg^{2+} do canal do receptor NMDA. Em outras palavras, sinapses “silenciosas” somente “falam” quando houver alta atividade correlacionada, a condição necessária para haver reforço sináptico durante o desenvolvimento.

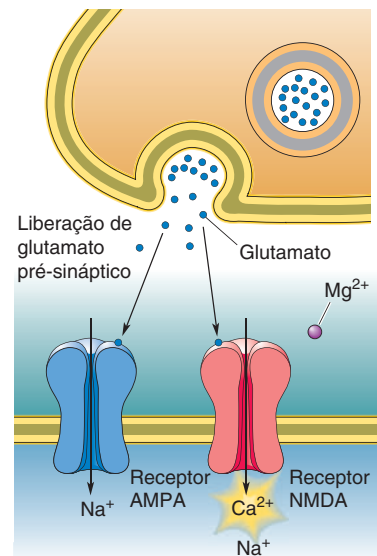
Potenciação Sináptica de Longa Duração

Talvez os receptores NMDA sirvam como detectores hebbianos de atividade simultânea na pré e na pós-sinapse, e a entrada de Ca^{2+} através desse receptor/canal dispare os mecanismos bioquímicos que modificam a eficácia sináptica. Essa hipótese foi testada estimulando-se axônios eletricamente para monitorar a intensidade da transmissão sináptica antes e depois de um episódio de forte ativação do receptor NMDA (Figura 23.29a, b). Os resultados consistentemente indicam que uma consequência da forte estimulação do receptor NMDA é um reforço da transmissão sináptica, chamado de **potenciação de longa duração** (LTP, do inglês, *long-term potentiation*).

O que causa a LTP da sinapse? Uma consequência da forte ativação do receptor NMDA com o resultante fluxo de Ca^{2+} para dentro do dendrito pós-sináptico é a inserção de novos receptores AMPA na membrana sináptica (Figura 23.29c). Essa “AMPAficação”*** da sinapse fortalece a transmissão. Além dessa mudança no com-



(a) Membrana pós-sináptica no potencial de repouso



(b) Membrana pós-sináptica em potencial despolarizado

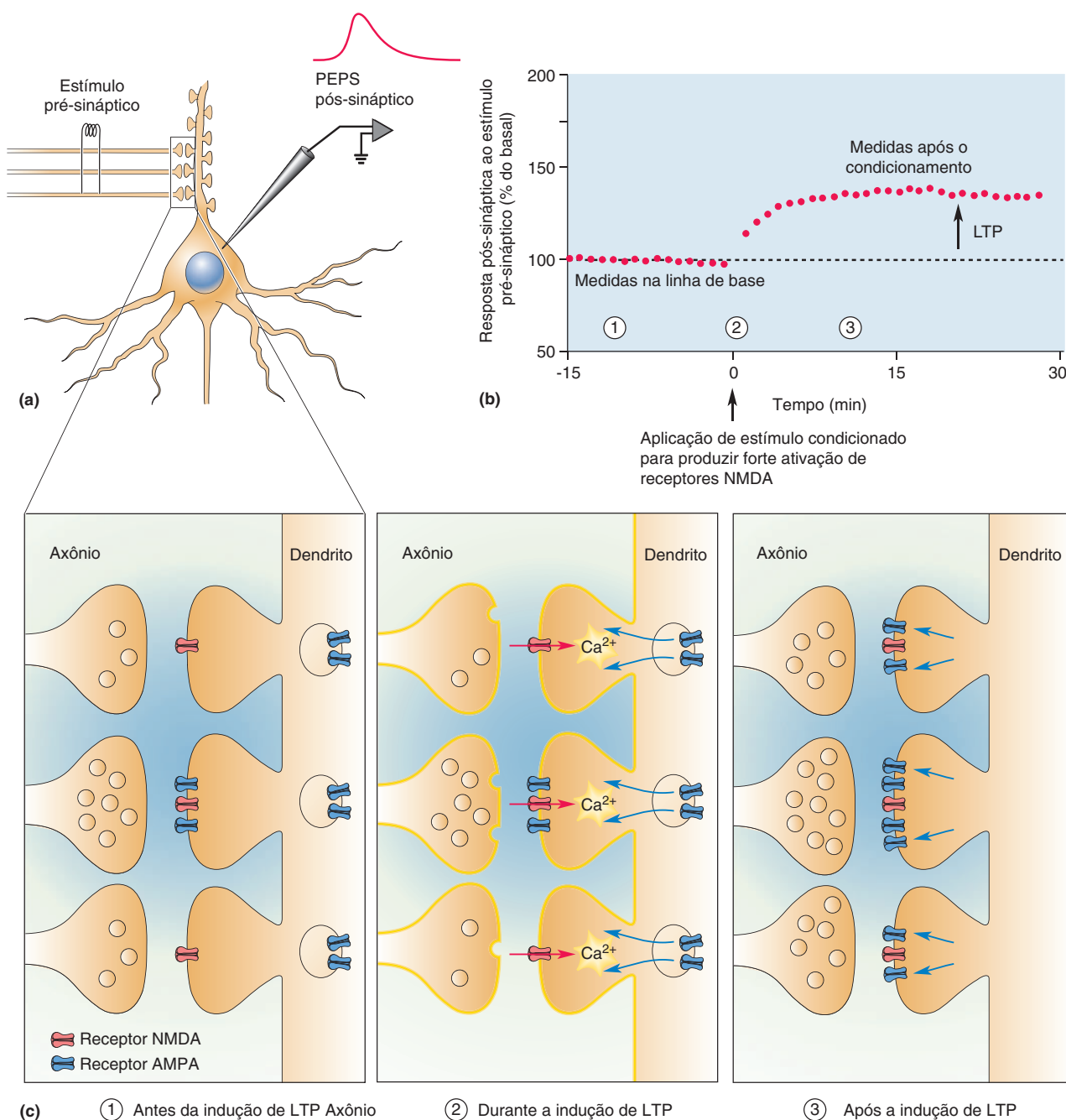
▲ FIGURA 23.28

Receptores NMDA ativados por atividade simultânea pré e pós-sináptica. (a) A ativação pré-sináptica causa a liberação de glutamato, que age sobre os receptores pós-sinápticos dos tipos NMDA e AMPA. No potencial de membrana de repouso negativo, os receptores NMDA permitem pouca passagem de corrente iônica, pois estão bloqueados com Mg^{2+} . (b) Se o glutamato liberado coincide com despolarização o suficiente para deslocar o Mg^{2+} , então o Ca^{2+} entrará no neurônio pós-sináptico via receptor NMDA. Uma modificação hebbiana poderia ser explicada se o Ca^{2+} que foi admitido através do receptor NMDA desencadeasse um aumento na eficácia sináptica.

*N. de T. Estas siglas correspondem, respectivamente, ao α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato e ao N-metil-D-aspartato. Há, também, um terceiro subtipo de canal iônico ativado pelo glutamato, o receptor para cainato (KA).

**N. de T. Como vimos no Capítulo 6, o receptor NMDA opera como um “detector de coincidências” molecular.

***N. de T. Cuidado: não é um termo técnico, é apenas um trocadilho espiritualoso com “amplificação”.



▲ FIGURA 23.29

Efeitos sinápticos duradouros de uma forte ativação do receptor NMDA. (a) Um experimento no qual os axônios pré-sinápticos são estimulados eletricamente para evocar um potencial de ação. Um microeletrodo registra os PEPSs resultantes no neurônio pós-sináptico. (b) Um gráfico mostrando como a força da transmissão sináptica é mudada pela forte ativação do receptor NMDA. A estimulação condicionante consiste na despolarização do neurônio pós-sináptico via injeção de corrente através de um microeletrodo, ao mesmo tempo em que as sinapses são estimuladas repetidamente. A LTP é o aumento resultante da transmissão sináptica. (c) A LTP está associada, em muitas sinapses, à inserção de receptores AMPA nas sinapses que antes não os possuíam. Os números circunscritos correspondem aos períodos antes e após a LTP na parte b.

plemento dos receptores de glutamato, recentes evidências sugerem que as sinapses podem, de fato, partir-se pela metade após a indução da LTP, constituindo sítios distintos de contato sináptico.

Os neurônios corticais crescidos em cultura de tecidos estabelecem sinapses uns com os outros e tornam-se eletricamente ativos. As sinapses imaturas contêm grupos de receptores NMDA, mas poucos receptores AMPA. Consistentemente com a ideia de que a LTP seja um mecanismo de maturação sináptica, as sinapses eletricamente ativas ganham receptores AMPA ao longo do desenvolvimento em cultura. Essa mudança não ocorre, entretanto, se os receptores NMDA forem bloqueados com um antagonista. Assim, a forte ativação dos receptores NMDA, que ocorre quando os neurônios pré e pós-sinápticos são ativados simultaneamente, parece ser, pelo menos em parte, a razão pela qual eles se conectam durante o desenvolvimento do sistema visual. (Discutiremos a LTP e suas bases moleculares no Capítulo 25.)

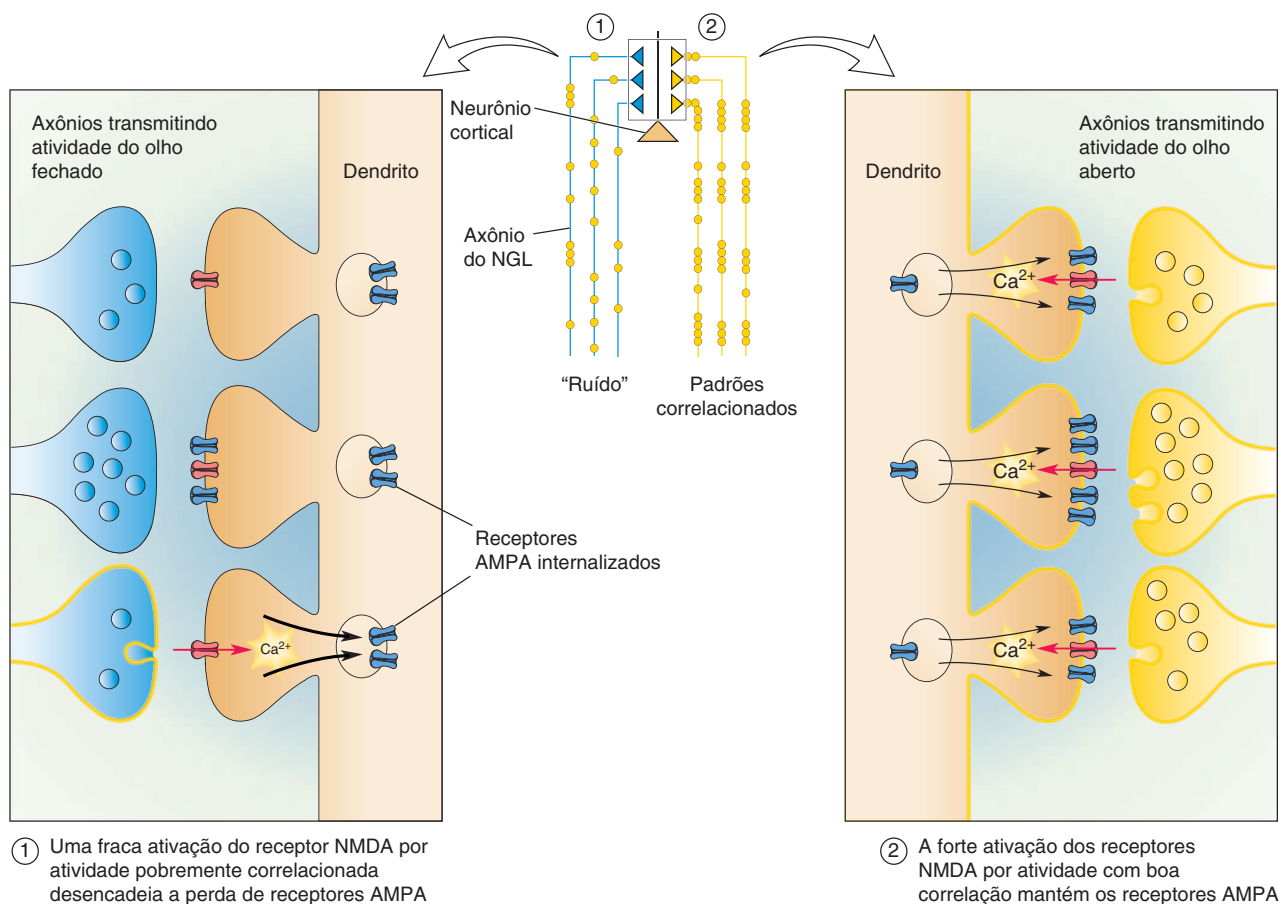
Depressão Sináptica de Longa Duração

Neurônios que disparam fora de sincronia perdem suas conexões. No caso do estrabismo, por exemplo, as sinapses cuja atividade falha em se correlacionar àquela da célula pós-sináptica são enfraquecidas e eliminadas. Da mesma forma, durante a privação monocular, a atividade residual na retina privada falha em correlacionar-se com as respostas evocadas nos neurônios corticais pelo olho aberto, e as sinapses do olho privado são enfraquecidas. Que mecanismo é responsável por essa forma de plasticidade sináptica?

Em princípio, coincidências fracas poderiam ser assinaladas por baixos níveis de ativação do receptor NMDA e menor influxo de Ca^{2+} . De fato, experimentos sugerem que a entrada de baixos níveis de Ca^{2+} nessas condições dispara uma forma oposta de plasticidade sináptica, a **depressão de longa duração** (LTD, do inglês, *long-term depression*), levando a uma redução na eficácia das sinapses ativas. Uma consequência da indução de LTD é uma perda de receptores AMPA da sinapse, e uma consequência de longo prazo da LTD é a eliminação de sinapses. Lembre-se que, na junção neuromuscular, a perda de receptores pós-sinápticos estimula a retração física do axônio pré-sináptico.

Estudos no córtex visual de ratos e camundongos confirmaram que os receptores AMPA são perdidos a partir da superfície de neurônios corticais visuais durante a privação monocular. Essa mudança, assim como a perda da responsividade visual, requer atividade residual na retina privada e ativação de receptores NMDA corticais. Além disso, a inibição seletiva da internalização de receptores AMPA dependente de receptor NMDA previne a mudança na dominância ocular após privação monocular. Assim, é agora possível reconstruir, pelo menos em linhas gerais, o que ocorre quando um animal é privado monocularmente pelo fechamento de um olho (Figura 23.30). O fechamento do olho impede a formação correta da imagem sobre a retina. Assim, a atividade bem-correlacionada das células ganglionares da retina é substituída por uma atividade menos correlacionada, que pode ser considerada como estática ou ruído. Essa atividade, pré-sináptica em relação a neurônios no córtex visual, raramente se correlaciona com uma forte resposta pós-sináptica e, assim, ativa apenas fracamente os receptores NMDA. A modesta entrada de Ca^{2+} através dos receptores NMDA inicia uma cascata de eventos moleculares que resulta na remoção dos receptores AMPA da sinapse com privação visual. Possuindo menos receptores AMPA, essas sinapses perdem sua influência sobre as respostas dos neurônios corticais.

• • •



▲ FIGURA 23.30

Como uma breve privação monocular leva à redução na resposta visual. O fechamento de um olho substitui potenciais de ação pré-sinápticos bem correlacionados (aqui indicados por pontos amarelos) por “ruído” menos correlacionado. No córtex visual, aqui ilustrado, o ruído ativa fracamente os receptores NMDA, e o resultante modesto aumento no Ca^{2+} causa a internalização dos receptores AMPA (porção aumentada, à esquerda). Por outro lado, a boa correlação na atividade despolariza fortemente os neurônios pós-sinápticos e estimula grandes aumentos no Ca^{2+} , o que estimula o transporte de mais receptores AMPA para a sinapse (porção aumentada, à direita).

Como as correlações nas atividades pré e pós-sinápticas são utilizadas para refinar as conexões sinápticas no sistema visual? Os dados acumulados até aqui sugerem que a manutenção de algumas conexões formadas durante o desenvolvimento depende de seu sucesso em evocar uma resposta mediada pelo receptor NMDA além de um certo limiar. A falha em atingir esse limiar leva à perda da conexão. Ambos os processos dependem da atividade que se origina na retina, da ativação de receptores NMDA e da entrada de Ca^{2+} na pós-sinapse.

POR QUE OS PERÍODOS CRÍTICOS TERMINAM?

Apesar de a plasticidade das conexões visuais persistir no encéfalo adulto, seu alcance restringe-se com o avanço da idade. No início do desenvolvimento, grandes rearranjos das ramificações axonais são possíveis, ao passo que, no adulto, a plasticidade parece estar restrita a mudanças locais na eficiência das

sinapses. Além disso, o estímulo capaz de evocar uma mudança também parece se restringir à medida que o encéfalo amadurece. Um exemplo óbvio é o fato de que, ao simplesmente tapar-se um olho, causa-se uma profunda alteração nas conexões binoculares das camadas superficiais do córtex no período após o nascimento, porém, na adolescência, esse tipo de experiência não causa uma alteração duradoura na circuitaria cortical.

Por que os períodos críticos terminam? Eis, aqui, as três hipóteses existentes.

1. *A plasticidade diminui quando o crescimento axonal cessa.* Vimos que existe um período de várias semanas, no qual as arborizações do geniculado podem contrair-se e expandir-se dentro da camada IV, sob a influência da experiência visual. Assim, um fator que limita o período crítico na camada IV pode ser a perda da capacidade de mudar o comprimento do axônio, o que pode ser devido a mudanças na matriz extracelular ou na mielinização dos axônios pela oligodendroglia.
2. *A plasticidade diminui quando a transmissão sináptica amadurece.* O fim de um período crítico pode refletir mudanças em mecanismos elementares da plasticidade sináptica. Algumas evidências indicam que os receptores para glutamato mudam durante o desenvolvimento pós-natal. Por exemplo, tem sido demonstrado que a ativação dos receptores metabotrópicos para o glutamato estimula respostas pós-sinápticas muito diferentes no córtex estriado durante o período crítico, quando as conexões binoculares são mais suscetíveis à privação monocular. Além disso, a composição molecular e as propriedades dos receptores NMDA mudam ao longo do período crítico. Assim, as propriedades da LTP e da LTD variam conforme a idade e, em algumas sinapses, parecem desaparecer juntas.
3. *A plasticidade diminui quando a ativação cortical é restringida.* Com o prosseguir do desenvolvimento, certos tipos de atividades podem ser filtradas por sucessivas estações sinápticas, até o ponto em que elas não mais consigam ativar receptores NMDA ou outros mecanismos elementares em uma intensidade suficiente para desencadear a plasticidade. Como mencionamos anteriormente, a ACh e a noradrenalina facilitam a plasticidade sináptica nas camadas superficiais do córtex, talvez simplesmente aumentando a transmissão intracortical polissináptica. Um declínio na eficiência desses neurotransmissores ou uma mudança nas condições sob as quais eles são liberados podem contribuir para o declínio da plasticidade. De fato, algumas evidências sugerem que a suplementação do córtex adulto com noradrenalina pode restaurar, até um certo ponto, essa capacidade de modificação.

Evidências também indicam que circuitos inibitórios intrínsecos amadurecem tardiamente no córtex estriado. Consequentemente, padrões de atividade que podem ter ganhado acesso a sinapses modificáveis nas camadas superficiais no início do desenvolvimento pós-natal podem ser moderados pela inibição no adulto. Consistentemente com a ideia de que a inibição regula a duração do período crítico, estudos recentes em camundongos têm mostrado que manipulações genéticas que aceleram a maturação da inibição GABAérgica no córtex visual também diminuem a duração do período crítico para a plasticidade de dominância ocular. Por outro lado, manipulações que desaceleram o desenvolvimento da inibição podem prolongar o período crítico.

Por que os períodos críticos terminam é uma questão importante. As modificações sinápticas e a reconexão de circuitos proporcionam a capacidade de alguma recuperação da função após lesões no SNC. Essa recuperação é, contudo, extremamente limitada no encéfalo adulto. Por outro lado, a

recuperação de função após lesão encefálica pode ser de até 100% no sistema nervoso imaturo, quando os rearranjos sinápticos são frequentes. Assim, uma compreensão de como a plasticidade é regulada durante o desenvolvimento normal pode sugerir formas de se promover a recuperação de lesões mais tarde na vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vimos que a geração da circuitaria durante o desenvolvimento do encéfalo ocorre principalmente antes do nascimento e é guiada por comunicação célula a célula, por meio do contato físico e por sinais químicos difusíveis. Contudo, enquanto a maioria dos “fios” acha sua localização apropriada antes do nascimento, o refinamento final das conexões sinápticas, particularmente no córtex, ocorre durante o início da infância e é influenciado pelo ambiente sensorial. Embora tenhamos focado o sistema visual, outros sistemas sensoriais e motores também são facilmente modificados pelo ambiente durante períodos críticos no início da infância. Desse modo, nosso encéfalo é produto não apenas dos nossos genes, mas também do mundo no qual crescemos.

O fim dos períodos críticos do desenvolvimento não significa um fim para a plasticidade sináptica dependente da experiência no encéfalo. De fato, o ambiente precisa modificar o encéfalo ao longo da vida, senão não haveria uma base para a formação de memórias. Nos próximos dois capítulos, estudaremos a neurobiologia do aprendizado e da memória. Veremos que os mecanismos de plasticidade sináptica propostos para explicar o aprendizado são muito semelhantes àqueles que se acredita terem um papel no rearranjo sináptico durante o desenvolvimento.



PALAVRAS-CHAVE

A Gênese dos Neurônios

célula glial radial (p. 785)
subplaca (p. 788)
célula precursora neural (p. 788)
placa cortical (p. 789)

A Gênese das Conexões

cone de crescimento
(p. 796)
matriz extracelular (p. 797)
fasciculação (p. 797)
molécula de adesão celular (CAM)
(p. 797)
quimioatrator (p. 797)
netrina (p. 797)

quimiorrepelente (p. 798)
hipótese da quimioafinidade (p. 799)
efrina (p. 799)

A Eliminação de Células e de Sinapses

fator trófico (p. 803)
fator de crescimento do nervo
(NGF) (p. 804)
neurotrofina (p. 804)
apoptose (p. 804)

Rearranjo Sináptico Dependente de Atividade

sinapse de Hebb (p. 807)

modificação hebbiana (p. 807)
privação monocular (p. 809)
período crítico (p. 809)
mudança de dominância

ocular (p. 810)
competição binocular (p. 811)
estrabismo (p. 811)

Mecanismos Elementares de Plasticidade Sináptica Cortical

potenciação de longa duração (LTP)
(p. 815)
depressão de longa duração (LTD)
(p. 817)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. O que significa dizermos que o córtex se desenvolve de “dentro para fora”?
2. Descreva as três fases da formação de uma via. Em que fase (ou fases) a atividade neural tem um papel?
3. Quais são as três formas pelas quais o Ca^{2+} poderia contribuir para os processos de formação e de rearranjo sinápticos?
4. Como a eliminação da inervação polineuronal de uma fibra muscular e a segregação dos terminais da retina no NGL podem ser similares entre si? E em que diferem esses processos?
5. Há não muito tempo, quando uma criança nascia com estrabismo, o defeito em geral não era corrigido até após a adolescência. Hoje, a correção cirúrgica é sempre tentada durante o início da infância. Por quê? Como o estrabismo afeta as conexões no encéfalo, e como isso afeta a visão?
6. As crianças frequentemente conseguem aprender várias línguas, aparentemente sem muito esforço, ao passo que a maioria dos adultos tem muita dificuldade em aprender uma segunda língua. Daquilo que você sabe sobre o desenvolvimento do encéfalo, por que isso seria verdade?
7. Os neurônios que disparam fora de sincronia perdem suas conexões. Como isso ocorre?



LEITURAS ADICIONAIS

Cooke SF, Bear MF. 2014. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 369, 20130284.

Dehay C, Kennedy H. 2007. Cell-cycle control and cortical development. *Nature Reviews Neuroscience* 8(6):438-450.

Goda Y, Davis GW. 2003. Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron* 40:243-264.

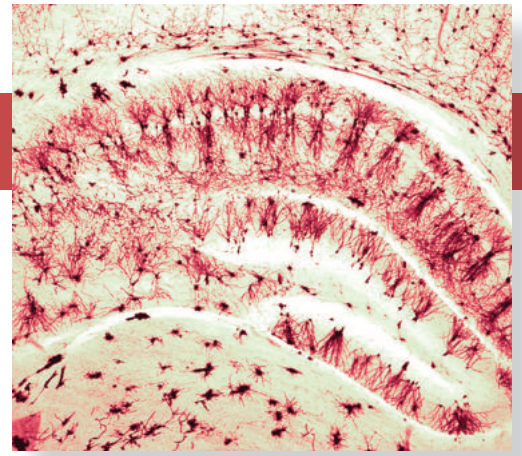
Katz LC, Crowley JC. 2002. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience* 3(1):34-42.

McLaughlin T, O'Leary DDM. 2005. Molecular gradients and development of retinotopic maps. *Annual Reviews of Neuroscience* 28:327-355.

Price DJ, Jarman AP, Mason JO, Kind PC 2011. *Building Brains: An Introduction to Neural Development*. Boston: Wiley-Blackwell.

Wiesel T. 1982. Postnatal development of the visual cortex and the influence of the environment. *Nature* 299:583-592.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.



Sistemas de Memória

INTRODUÇÃO

TIPOS DE MEMÓRIA E AMNÉSIA

Memórias Declarativas e Não Declarativas

QUADRO 24.1 DE ESPECIAL INTERESSE: Uma Memória Extraordinária

Tipos de Memórias Procedurais

Aprendizado Não Associativo

Aprendizado Associativo

Tipos de Memórias Declarativas

Amnésia

MEMÓRIA DE TRABALHO

O Córtex Pré-Frontal e a Memória de Trabalho

Imageamento da Memória de Trabalho no Encéfalo Humano

Córtex Lateral Intraparietal (Área LIP) e Memória de Trabalho

MEMÓRIA DECLARATIVA

O Neocórtex e a Memória Declarativa

Hebb e o Grupamento de Células

Estudos Implicando os Lobos Temporais Mediais

Anatomia do Lobo Temporal Medial

Estimulação Elétrica dos Lobos Temporais em Seres Humanos

Registros Neurais do Lobo Temporal Medial Humano

Amnésia do Lobo Temporal

O Caso de H. M.: Lobectomy Temporal e Amnésia

Um Modelo Animal de Amnésia Humana

QUADRO 24.2 DE ESPECIAL INTERESSE: A Síndrome de Korsakoff e o Caso de N. A.

Funções do Sistema Hipocampal Relacionadas com a Memória

Os Efeitos de Lesões no Hipocampo em Ratos

Memória Espacial, Células de Lugar e Células de Grade

QUADRO 24.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Como o Cérebro Fabrica Mapas, por Edvard e May-Britt Moser

Funções Hipocámpicas Além da Memória Espacial

Consolidando Memórias e Retendo Engramas

Modelo-Padrão e Modelo de Traços Múltiplos para a Consolidação

Reconsolidação

QUADRO 24.4 DE ESPECIAL INTERESSE: Introduzindo Falsas Memórias e Apagando Memórias Ruins

MEMÓRIA PROCEDURAL

O Estriado e a Memória Procedural em Roedores

O Aprendizado de Hábitos em Seres Humanos e em Primatas Não Humanos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

O encéfalo possui numerosos sistemas para desempenhar funções relacionadas com as sensações, a motricidade, as emoções, e cada sistema contém bilhões de neurônios, com um grande número de interconexões. No Capítulo 23, estudamos os mecanismos que orientam a construção desses sistemas durante o desenvolvimento do encéfalo. No entanto, por mais impressionante e ordenado que seja o desenvolvimento pré-natal, não há dúvidas de que um bebê recém-nascido difere muito de um ganhador do Prêmio Nobel. Muitas das diferenças entre os dois derivam daquilo que foi aprendido e lembrado. A partir do momento em que respiramos pela primeira vez, e possivelmente antes disso, estímulos sensoriais modificam nosso encéfalo e influenciam nosso comportamento. Aprendemos uma enorme quantidade de coisas, algumas simples e diretas (p. ex., o gelo é frio), outras mais abstratas (p. ex., um triângulo isósceles possui dois lados de igual tamanho). Algumas das coisas que aprendemos são fatos facilmente declaráveis, enquanto outras, como dirigir um automóvel ou jogar futebol, constituem padrões motores firmemente enraizados em nosso encéfalo. Como veremos, as lesões encefálicas afetam de distintas maneiras os diferentes tipos de informação recordada, o que sugere a existência de mais de um sistema de memória.

Existe uma relação muito estreita entre o que, no Capítulo 23, chamamos de desenvolvimento encefálico dependente da experiência, e o que aqui denominamos aprendizado. A experiência visual durante a infância é essencial para o desenvolvimento normal do córtex visual, mas também nos permite reconhecer uma imagem do rosto de nossa mãe. O desenvolvimento visual e o aprendizado provavelmente utilizam mecanismos semelhantes, mas em diferentes tempos e em diferentes áreas corticais. Posto desta forma, o aprendizado e a memória são essencialmente adaptações da circuitaria encefálica ao ambiente ao longo de toda a vida. Assim, podemos responder adequadamente a situações que experimentamos anteriormente.

Neste capítulo, discutiremos a anatomia da memória, isto é, as diferentes partes do encéfalo envolvidas no armazenamento de determinados tipos de informação. No Capítulo 25, enfocaremos os mecanismos moleculares fundamentais que permitem o armazenamento de informações no encéfalo.

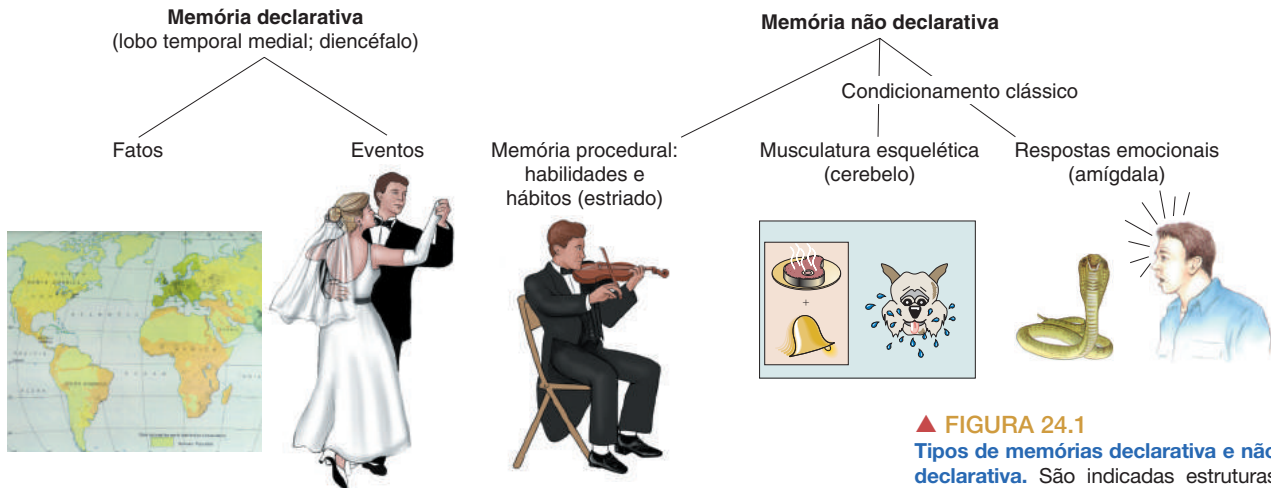
TIPOS DE MEMÓRIA E AMNÉSIA

Aprendizado é a aquisição de novos conhecimentos ou habilidades. **Memória** é a retenção da informação aprendida. Aprendemos e lembramos de muitas coisas diferentes, e é importante dar-mos conta de que cada uma dessas coisas pode não ser processada e armazenada pela mesma maquinaria neural. Não existe uma única estrutura encefálica ou apenas um mecanismo celular capaz de, individualmente, dar conta de tudo que se aprende. Além disso, a forma como determinado tipo de informação é armazenada pode mudar com o tempo.

Memórias Declarativas e Não Declarativas

Os psicólogos, investigando meticulosamente a memória e o aprendizado, conseguiram distinguir o que parece se tratar de diferentes tipos de memória. Uma distinção útil aos nossos propósitos é a que distingue memórias declarativas de não declarativas.

No decurso de nossas vidas, aprendemos muitos fatos – por exemplo, que a capital da Tailândia é Bangcoc, ou que Darth Vader é o pai de Luke Skywalker. Também armazenamos memórias de eventos em nossas vidas – por exemplo, “a prova de neurociências de ontem estava muito divertida!”, ou “quando eu tinha 5 anos, fui nadar com Axônio, meu cãozinho de estimação”. A memória para



▲ FIGURA 24.1

Tipos de memórias declarativa e não declarativa. São indicadas estruturas do encéfalo que, acredita-se, estejam envolvidas em cada tipo de memória. (Observe que não estão representados todos os tipos de memória nesta figura.)

fatos e eventos é chamada de **memória declarativa** (Figura 24.1). Mais tarde, distinguiremos seus subtipos, as *memórias episódicas*, *autobiográficas*, de nossas experiências de vida, e as *memórias semânticas*, de fatos. Memória declarativa é o tipo de registro que temos em mente quando utilizamos no dia a dia a palavra “memória”, embora, de fato, também recordemos de muitas outras coisas. Essas **memórias não declarativas** são divididas em diversas categorias, sendo que o tipo que mais nos interessa é a chamada **memória procedural**, ou seja, a memória para habilidades, hábitos e comportamentos. Aprendemos a tocar piano, a jogar bola, ou a amarrar os cadarços de nossos sapatos, e essa informação ficará armazenada em algum lugar de nosso encéfalo.

De modo geral, as memórias declarativas estão disponíveis para evocação consciente, ao passo que as memórias não declarativas, não. Tarefas motoras que adquirimos, bem como reflexos e associações emocionais que estabelecemos, funcionam perfeitamente sem necessidade de percepção consciente. Como diz o dito popular, ninguém esquece como andar de bicicleta. Você pode até não se lembrar explicitamente do primeiro dia em que conseguiu andar sozinho em um veículo de duas rodas (a parte declarativa da memória), mas seu encéfalo lembrará do que fazer quando você estiver sentando em um deles (o componente da memória que denominamos “procedural”). A memória não declarativa é também frequentemente chamada de *memória implícita*, pois resulta diretamente da experiência, e a memória declarativa é frequentemente chamada de *memória explícita*, pois resulta de um esforço mais consciente*.

Uma outra diferença é que as memórias declarativas são frequentemente fáceis de formar e, também, facilmente esquecidas. Em contrapartida, a formação de memórias não declarativas exige repetição e prática durante um período mais longo, mas essas memórias são menos prováveis de ser esquecidas. Considere a diferença entre memorizar os nomes de pessoas em uma festa (declarativa) e aprender a esquiar (não declarativa). Ainda que não haja um limite claro para o número de memórias declarativas que o encéfalo possa armazenar, pode haver grande variação na facilidade e na velocidade com que novas informações são adquiridas. Estudos em seres humanos com memórias excepcionalmente boas sugerem que o limite para o armazenamento de informações declarativas seja notavelmente alto (Quadro 24.1).

*N. de T. A expressão *Memória Declarativa* faz referência não só à possibilidade de, em seres humanos, evocar fatos e eventos conscientemente, mas implica também na possibilidade de o fazer mediante sua *verbalização* (i.e., falar empregando linguagem simbólica complexa, envolvendo vocabulário e sintaxe). *Memória Explícita*, então, seria um conceito mais amplo, que inclui o primeiro, com a vantagem de ser aplicável a uma mesma classe de memórias também expressa por animais, que, porém, não são capazes de “verbalizar”.



QUADRO 24.1 DE ESPECIAL INTERESSE

Uma Memória Extraordinária

Algumas pessoas têm uma capacidade mnemônica notável, e esses casos sugerem que a capacidade da memória humana seja, de um modo geral, incrivelmente grande. Por exemplo, o artista britânico Stephen Wiltshire consegue desenhar enormes paisagens urbanas de memória; seu trabalho mais elaborado foi um desenho extremamente acurado de Tóquio, com 10 metros de comprimento, que realizou em 7 dias após um único voo de helicóptero de 30 minutos sobre a cidade. Nos raríssimos casos da chamada hipertímia, nos quais a memória autobiográfica é muito precisa, sujeitos conseguem evocar memórias explícitas quase que de qualquer dia de suas vidas. A atriz norte-americana Marilu Henner tem essa habilidade.

Um dos mais antigos e bem documentados casos de memória extraordinária foi estudado pelo psicólogo Alexander Lúria. Nos anos 1920, um homem chamado Solomon Shereshevsky procurou Lúria, iniciando uma série de 30 anos de estudos focados na capacidade mnemônica incomum desse paciente a que Lúria se referia simplesmente como S. Lúria publicou seu relato no livro *A Mente de um Mnemonista*. Lúria começou a investigar S., aplicando-lhe testes convencionais, como memorizar listas de palavras, números ou sílabas sem sentido. Ele lia a lista uma vez e pedia a S. que a repetisse. Para a surpresa de Lúria, não havia teste que ele tentasse e no qual S. não passasse. Mesmo após 70 palavras terem sido lidas em sequência, S. podia repeti-las na ordem em que foram lidas, na ordem inversa ou em qualquer outra ordem. Durante os muitos anos em que trabalharam juntos, Lúria nunca encontrou limites para a memória de S. Em testes de retenção, S. demonstrava lembrar-se até mesmo de listas que havia visto 15 anos antes!

Como ele era capaz de fazer isso? S. descreveu diversos fatores que poderiam ter contribuído para sua memória incomum. Um deles era sua resposta sensorial incomum a estímulos – ele retinha imagens vívidas das coisas que via. Quando lhe foi mostrada uma tabela com 50 números, ele assegurou que era fácil ler mais tarde os números de uma coluna ou da diagonal, pois ele simplesmente evocava uma imagem visual de toda a tabela. É interessante observar que nos raros casos em que S. cometia erros ao evocar tabelas de números escritos em um quadro negro, eles pareciam ser erros de “leitura”, em vez de erros de memória. Por exemplo, se a escrita era descuidada, era possível trocar um 3 por um 8, ou um 4 por um 9. Era como se ele – ao recordar a informação – estivesse “vendo” o quadro completo, com todos os números, novamente.

Outro aspecto interessante da resposta sensorial de S. aos estímulos era uma forma poderosa de *sinestesia*, fenômeno no qual estímulos sensoriais evocam sensações normalmente associadas com estímulos de outra natureza (outro sentido), ou com diferentes estímulos do mesmo sentido. Por exemplo, quando S. ouvia um som, além de ouvir, ele via pontos coloridos de luz e talvez sentisse um determinado sabor em sua boca. A resposta multimodal a estímulos sensoriais pode ter favorecido a formação de traços de memória especialmente fortes no encéfalo.

Após descobrir que sua memória era incomum, S. deixou seu trabalho como repórter e passou a atuar profissionalmente como mnemonista, apresentando-se em palcos. Para recordar enormes listas de números ou de palavras fornecidas pelas pessoas da audiência tentando confundi-lo, ele complementava suas respostas sensoriais duradouras a estímulos e sua sinestesia com “truques” de memória. Para lembrar uma longa lista de itens, ele utilizava o fato de que cada item evocava algum tipo de imagem visual. À medida que a lista era lida ou escrita, S. imaginava-se caminhando por sua cidade natal; a cada novo item recebido, ele o associava a uma imagem a evocar que estivesse distribuída ao longo de seu caminho – a imagem evocada pelo item 1, na caixa de correio, a imagem para o item 2, em um arbusto, e assim por diante. Para recordar os itens, ele percorria mentalmente a mesma rota como que recolhendo os itens imaginários que lá havia deixado. Mesmo que não sejamos capazes das complexas sensações sinestésicas de S., a antiga técnica de fazer associações com objetos familiares pode ser utilizada por qualquer um de nós.

No entanto, nem tudo no tocante à memória de S. era vantajoso. Ao mesmo tempo que as complexas sensações evocadas por estímulos o ajudavam a se lembrar de listas de números e palavras, elas interferiam com sua capacidade de integrar e lembrar-se de coisas mais complexas. Ele tinha problemas de reconhecimento facial, pois cada vez que a expressão de uma pessoa mudava, ele também “via” padrões de luz e sombra que mudavam, o que o confundia. Ele também não conseguia acompanhar bem uma história que lhe era narrada. Em vez de ignorar as palavras exatas e prestar atenção nas ideias importantes, S. era inundado por uma explosão de respostas sensoriais. Imagine a sensação assombrosa de ser bombardeado constantemente por imagens visuais evocadas por cada palavra ouvida, mais os sons e imagens evocados pelo tom da voz da pessoa que lê a história.

S. também era incapaz de esquecer. Isso se tornou um grande problema quando ele estava atuando como mnemonista profissional e lhe pediam que lembrasse de coisas escritas em um quadro negro: ele “via” coisas que haviam sido escritas ali em muitas ocasiões diferentes. Embora tentasse vários truques para esquecer de informações antigas, como apagar o quadro mentalmente, nada funcionava. Somente concentrando sua atenção, e ativamente dizendo a si mesmo para deixar a informação esvair-se, ele conseguia esquecer. Era como se o esforço que a maioria de nós precisa para se lembrar, e a facilidade com que nos esquecemos, se manifestassem exatamente ao contrário para S.

Não conhecemos as bases neurais da extraordinária memória de S. Talvez ele não tivesse o tipo de separação que a maioria de nós tem entre as sensações oriundas de diferentes sistemas sensoriais. Isso poderia ter contribuído para uma codificação multimodal incomumente forte das memórias. Ou talvez suas sinapses fossem mais maleáveis que o normal. Infelizmente, nunca saberemos.

Tipos de Memórias Procedurais

O tipo de memória não declarativa que abordaremos é a chamada memória procedural, que envolve o aprendizado de uma resposta motora (o “procedimento”) a uma entrada sensorial. A formação de memórias procedurais pode se dar mediante duas classes de aprendizado, não associativo ou associativo.

Aprendizado Não Associativo. O **aprendizado não associativo** descreve uma mudança na resposta comportamental que ocorre ao longo do tempo em resposta a um único tipo de estímulo. Existem dois tipos: habituação e sensitização.

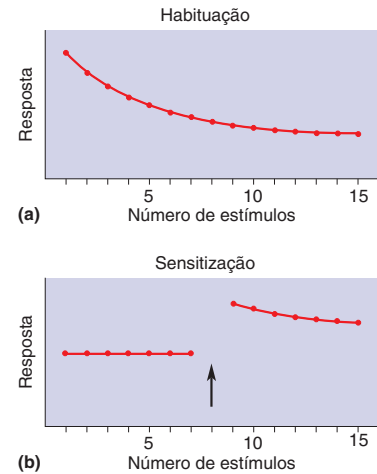
Suponhamos que você viva em uma casa onde existe um único telefone. Quando o telefone soa, você corre para atendê-lo, mas a cada vez a chamada é para outra pessoa. Com o tempo, você para de reagir à campainha do telefone e, eventualmente, nem mesmo a ouve. Esse tipo de aprendizado, a **habituação**, consiste em aprender a ignorar um estímulo que não tenha significado (Figura 24.2a). Você está habituado a muitos tipos de estímulos. Talvez, enquanto você lê esta frase, carros e caminhões estejam passando na rua, um cão esteja latindo, ou um colega de quarto esteja ouvindo determinada música pela centésima vez – e tudo isso acontece sem que você perceba. Você está habituado a esses estímulos.

Agora, suponhamos que você esteja andando pela calçada à noite em uma rua bem iluminada e, subitamente, ocorre um blecaute. Você ouve passos às suas costas e, embora isso normalmente não o perturbe, agora você se apavora. Faróis de carros aparecem, e você reage afastando-se da rua. O forte estímulo sensorial (o blecaute) causou **sensitização**, uma forma de aprendizado que intensifica sua resposta a todos os estímulos, mesmo àqueles que previamente evocavam pouca ou nenhuma reação (Figura 24.2b).

Aprendizado Associativo. No **aprendizado associativo**, o comportamento é alterado pela formação de associações entre eventos; isso contrasta com a resposta alterada a um único estímulo no aprendizado não associativo. Dois tipos de aprendizado associativo são normalmente considerados: condicionamento clássico e condicionamento operante (ou instrumental).

O **condicionamento clássico** foi descoberto e caracterizado em cães pelo famoso fisiologista russo Ivan Pavlov por volta do fim do século XIX. O condicionamento clássico envolve a associação entre um estímulo que evoque uma resposta mensurável e um segundo estímulo que, normalmente, não evoca essa resposta. O primeiro tipo de estímulo, aquele que normalmente evoca a resposta, é chamado de *estímulo incondicionado (EI)*, pois não há necessidade de treino (condicionamento) para que ele determine uma resposta. Nos experimentos de Pavlov, o EI era a visão de um naco de carne, e a resposta do cão era a salivação. O segundo tipo de estímulo, aquele que normalmente não evoca essa mesma resposta, é chamado de *estímulo condicionado (EC)*, pois requer treino (condicionamento) antes que ele evoque essa resposta. Nos experimentos de Pavlov, o EC era um estímulo auditivo, como o som de uma campainha. O treino consistia em *parear* repetidamente a apresentação do naco de carne com o som da campainha (Figura 24.3a). Após muitas dessas apresentações pareadas, a carne foi retirada, e o animal salivava apenas com a apresentação do som. O cão havia aprendido uma associação entre o som (EC) e a apresentação da carne (EI) (Figura 24.3b). A resposta aprendida ao estímulo condicionado é chamada de *resposta condicionada (RC)*.

O **condicionamento operante**, ou **instrumental**, foi descoberto e estudado pelo psicólogo Edward Thorndike, da Universidade Columbia, no início do século passado. No condicionamento instrumental, o indivíduo aprende a associar uma resposta, um ato motor, a um estímulo significativo, geralmente uma recompensa, como, por exemplo, comida. Por exemplo, considere o que acontece quando um rato faminto é colocado em uma caixa com uma alavanca que,

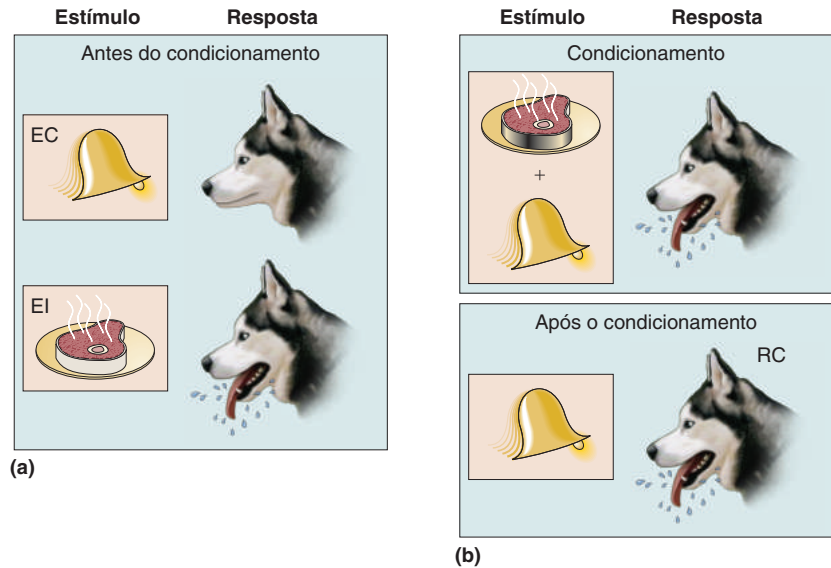


▲ FIGURA 24.2

Tipos de aprendizado não associativo. (a) Na habituação, a apresentação repetida de um mesmo estímulo produz uma resposta progressivamente menor. (b) Na sensitização, um estímulo forte (seta) resulta em uma resposta exagerada para todos os estímulos subsequentes.

FIGURA 24.3

Condicionamento clássico. (a) Antes do condicionamento, o som de uma campainha, o estímulo condicionado (EC), não provoca resposta alguma, em contraste acentuado com a resposta provocada pela visão de um pedaço de carne, o estímulo incondicionado (EI). (b) O condicionamento é realizado com o emparelhamento do som da campainha e da visão da carne. O cão aprende a associar o som da campainha com a carne e, após o condicionamento, salivará quando a campainha tocar sem a presença de carne.

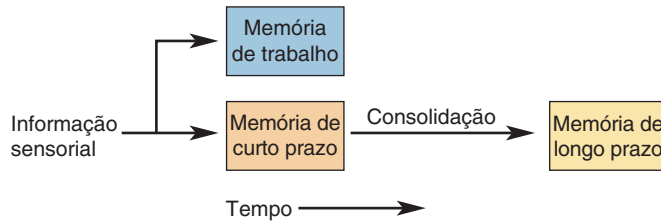


quando acionada, libera alimento. Durante a exploração da caixa, o rato bate na alavanca e aparece uma certa porção de alimento. Após esse feliz acidente acontecer umas poucas vezes, o rato aprende que pressionar a alavanca leva a uma recompensa, a porção de alimento. O rato trabalha, pressionando a alavanca, e come o alimento até que não tenha mais fome. Assim como no condicionamento clássico, uma relação preditiva é aprendida durante o condicionamento operante. No condicionamento clássico, aprende-se que um estímulo (EC) prediz outro estímulo (EI). No condicionamento operante, aprende-se que um determinado comportamento está associado a uma determinada consequência. Uma vez que a motivação tem um papel tão importante no condicionamento operante (afinal de contas, apenas um rato faminto pressionará a alavanca por comida como recompensa), os circuitos neurais envolvidos são consideravelmente mais complexos do que aqueles envolvidos no condicionamento clássico simples.

Tipos de Memórias Declarativas

Sabemos, a partir de nossa experiência diária, que algumas memórias podem durar mais do que outras. **Memórias de longo prazo** são aquelas que você pode recordar dias, meses ou anos após terem sido originalmente armazenadas. A informação que constitui a memória de longo prazo representa, naturalmente, apenas uma fração daquilo que experimentamos diariamente. A maior parte da informação é mantida no encéfalo apenas temporariamente, na ordem de horas. Essas **memórias de curto prazo** têm em comum a propriedade de serem vulneráveis. Por exemplo, a memória de curto prazo pode ser apagada por um trauma na cabeça ou por eletroconvulsoterapia (ECT), que é usada para tratar doenças psiquiátricas. Contudo, o mesmo trauma e a ECT não afetam memórias de longo prazo, as quais foram armazenadas muito tempo atrás (p. ex., memórias da infância). Essas observações levaram à ideia de que fatos e eventos são armazenados na memória de curto prazo, e que um subconjunto deles é convertido em memórias de longo prazo por meio de um processo chamado de **consolidação da memória*** (Figura 24.4).

*N. de T. O conceito de *consolidação da memória* foi introduzido por Mueller e Pilzecker, em 1900, revisto por Donald Hebb, em 1949, com sua *hipótese do duplo-traço* – a interdependência entre as memórias de curto e de longo prazo (ver, para exemplo, McGaugh, J.L. in: *Science*, 287:248-51, 2000) –, mas não recebeu a devida importância até que James McGaugh a reformulou nos anos 1960 (McGaugh, J.L. in: *Science*, 153:1351-8, 1966). Sobre a relação memória de curto *versus* longo prazo, veja uma contribuição-chave feita por pesquisadores brasileiros em Izquierdo, I. et al. (in: *Nature*, 393: 635-6, 1998).



◀ FIGURA 24.4

Consolidação da memória. A informação sensorial pode ser armazenada temporariamente na memória de curto prazo, que é sensível a perturbações. Memórias estáveis de longo prazo são formadas por consolidação. Um outro tipo de memória, a memória de trabalho, é utilizada para manter a informação “na mente”.

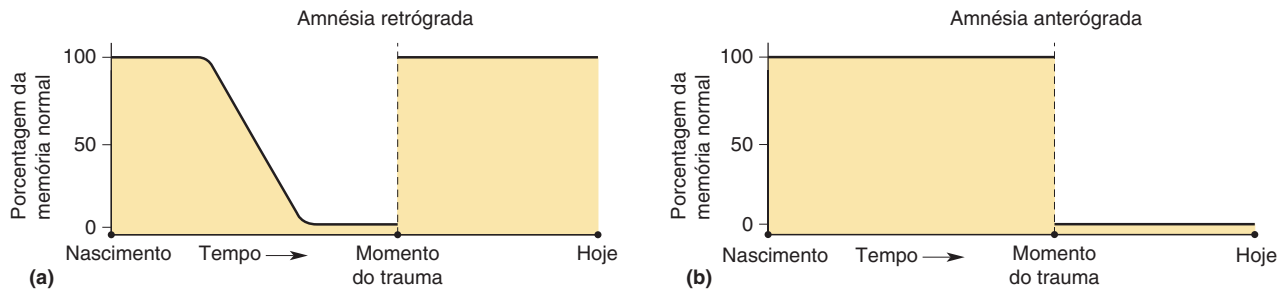
Uma segunda forma de armazenamento da memória, inteiramente distinta, com duração na ordem de segundos, é a **memória de trabalho**. Distintamente da memória de curto prazo, discutida acima, as memórias de trabalho são limitadas de forma aguda em sua capacidade e requerem ensaio. Diz-se frequentemente que a memória de trabalho é aquela informação que retemos “na mente”. Quando alguém lhe diz seu número de telefone, você pode retê-lo por um tempo limitado, repetindo o número para si mesmo. Manter uma memória viva pela repetição é o apanágio da memória de trabalho. Se o número for muito longo (p. ex., um número de telefone com números extras para um país estrangeiro), você pode ter problemas para lembrá-lo. Esse número pode ser, eventualmente, consolidado em uma memória de longo prazo. A memória de trabalho é comumente estudada medindo-se o *span de dígitos* de uma pessoa, o máximo de números escolhidos ao acaso que uma pessoa pode repetir após ouvir a lista ser lida. O *span* de dígitos normalmente é sete, mais ou menos dois. A memória de trabalho distingue-se da memória de curto prazo por sua capacidade muito limitada, a necessidade de repetição e a duração muito curta.

É interessante observar que há seres humanos com lesões corticais que apresentam memória normal para informações provenientes de um sistema sensorial (p. ex., podem lembrar-se de algarismos que leram tanto quanto outras pessoas), porém apresentam um grande déficit quando a informação é fornecida por outra modalidade sensorial (p. ex., podem não se lembrar mais de um algarismo que lhes é falado). Essas diferentes capacidades para lembrar de listas de números, em diferentes modalidades, são consistentes com a noção de múltiplas áreas de armazenamento temporário no encéfalo.

Amnésia

Como todos sabemos, em nossa vida diária o esquecimento acontece quase tão frequentemente quanto o aprendizado. Com menos frequência, certas doenças e lesões do encéfalo causam uma perda séria da memória e/ou da capacidade de aprender, que é chamada de **amnésia**. Concussão, alcoolismo crônico, encefalite, tumor cerebral e acidente vascular encefálico, todas essas condições podem causar prejuízos à memória. Você provavelmente já viu algum filme ou programa de televisão em que uma pessoa sofre um grande trauma e desperta no dia seguinte sem saber quem é e sem lembrar de seu passado. Esse tipo de amnésia absoluta para eventos e informações passados é, na verdade, bastante rara. É mais comum que um trauma cause uma amnésia limitada juntamente com outros déficits não relacionados com a memória. Se a amnésia não for acompanhada por qualquer outro déficit cognitivo, é conhecida como *amnésia dissociativa* (i.e., os problemas de memória estão dissociados de quaisquer outros problemas). Enfocaremos casos de amnésia dissociativa porque, nestes, uma relação clara pode ser estabelecida entre os déficits de memória e a lesão cerebral.

Após um trauma encefálico, podem ocorrer dois tipos distintos de perda de memória: amnésia retrógrada e amnésia anterógrada (Figura 24.5). A **amnésia retrógrada** é caracterizada por perda de memórias de eventos que ocorreram antes do trauma; você esquece coisas que já sabia. Em casos graves, pode haver



▲ FIGURA 24.5

Amnésia provocada por trauma no encéfalo. (a) Na amnésia retrógrada, são esquecidos eventos ocorridos em um período de tempo anterior ao trauma, porém memórias do passado distante e do período que se segue ao trauma ficam intactas. (b) Na amnésia anterógrada, os eventos anteriores ao trauma podem ser evocados, mas não há memórias para o período que se segue ao trauma.

completa amnésia para toda informação declarativa aprendida antes do trauma. Frequentemente, porém, a amnésia retrógrada segue um padrão em que eventos ocorridos nos meses ou anos que precedem o trauma são esquecidos, porém a memória é progressivamente mais forte à medida que os fatos são mais antigos. Essa perda gradual de memórias antigas ao longo do tempo reflete, aparentemente, a natureza mutável do armazenamento da memória, um tópico que estudaremos no Capítulo 25. A **amnésia anterógrada**, por sua vez, é a incapacidade de formar novas memórias após um trauma cerebral. Se a amnésia anterógrada é grave, uma pessoa pode ficar completamente incapaz de aprender e lembrar qualquer coisa nova. Em casos menos graves, o aprendizado torna-se lento e requer mais repetição do que o normal. Em casos clínicos, frequentemente há um misto de amnésias retrógradas e anterógradas de diferentes graus de gravidade.

Um exemplo pode ajudar a tornar mais claro esse ponto. Suponha que em seu último dia de aula, no primeiro ano da faculdade, você está caminhando próximo ao dormitório de um amigo. Em um momento de empolgação com o final do semestre, seu amigo atira os livros pela janela, e eles caem em sua cabeça. Se esse trauma causar amnésia retrógrada, você poderá não lembrar do exame final que realizou no dia anterior ou, em um caso mais grave, de qualquer das disciplinas que fez naquele semestre. Se você tiver uma amnésia anterógrada, poderia lembrar dos exames que fez antes do acidente, mas quando se graduar, você poderia ser incapaz de se lembrar da corrida na ambulância até o hospital após o acidente, das desculpas sem fim de seu amigo, ou mesmo do verão que passou se recuperando do acidente.

Uma forma de amnésia que envolve um período de tempo muito mais curto é chamada de *amnésia global transitória*. Essa amnésia se dá com um ataque súbito de amnésia anterógrada, que dura apenas por um período de minutos a dias, frequentemente acompanhada por amnésia retrógrada para os eventos que precederam o ataque. A fala do sujeito pode parecer desorientada, com constantes repetições da mesma questão, mas ele permanece consciente; além disso, o exame da memória de trabalho, como o teste da lista de números ao acaso, mostra resultados normais. Em questão de horas, esses sintomas normalmente cedem, restando uma lacuna permanente em sua memória.

A amnésia global transitória pode ser perturbadora, tanto para a pessoa que a experimenta quanto para aqueles que a testemunham. Embora sua causa não tenha sido claramente estabelecida, esse tipo de amnésia pode resultar de uma breve isquemia cerebral, em que o aporte de sangue ao encéfalo é temporariamente reduzido, ou de uma concussão craniana por trauma, como, por exemplo, em um acidente automobilístico ou ao receber um golpe violento durante um jogo de futebol. Há relatos de amnésia global transitória disparada por

convulsões, estresse físico, drogas, banhos frios e mesmo atividade sexual, presumivelmente devido ao fato de que todos esses fatores afetam o fluxo sanguíneo encefálico. Muitos casos foram ligados ao uso de clioquinol, um fármaco antidiarreico (que foi retirado do mercado para essa indicação)*. Embora não saibamos exatamente o que causa a amnésia global transitória, ela pode ser decorrente de uma privação temporária de sangue nas estruturas essenciais para o aprendizado e a memória. Outras formas de amnésia temporária podem ter como causa doenças, trauma encefálico e toxinas do ambiente.

MEMÓRIA DE TRABALHO

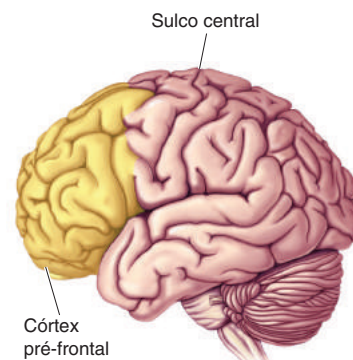
Nossos encéfalos adquirem todos os tipos de informação através de nossos sistemas sensoriais, porém, como discutido no Capítulo 21, prestamos atenção apenas a uma fração das informações que nos chegam. Para atender a necessidades comportamentais imediatas, parte dessa informação sensorial é “mantida na mente” pela memória de trabalho, como um número de telefone, que lembraremos até fazermos a chamada. De modo diferente da memória de longo prazo, a memória de trabalho tem uma capacidade muito pequena, como evidenciado pelo teste de *span* de dígitos descrito anteriormente. Há, contudo, sutilezas para a quantificação da capacidade da memória de trabalho. Por exemplo, mais palavras podem ser mantidas na memória se forem palavras curtas e comuns. Além disso, mais palavras e números podem ser mantidos na memória de trabalho se puderem ser ligados em grupos com significado (p. ex., uma sequência de 12 dígitos é facilmente mantida na memória quando relacionada a três anos, como 1945 1969 2001). A memória de trabalho pode ser pensada como um recurso limitado, que pode ser utilizado de várias maneiras; a quantidade e a precisão da informação armazenada podem ser modificadas em função do significado comportamental da informação.

A informação mantida na memória de trabalho pode ser convertida em memórias de longo prazo, mas a maior parte dela é descartada quando não mais for necessária. Como a informação é retida no encéfalo na memória de trabalho por tempo suficiente para ser útil? Pesquisas tanto em animais quanto em seres humanos sugerem que a memória de trabalho não seria um sistema único, mas uma capacidade do neocórtex distribuída em muitos locais do encéfalo. Para ilustrar, vejamos alguns exemplos de memória de trabalho nos córtices frontal e parietal.

O Córtex Pré-Frontal e a Memória de Trabalho

Uma das diferenças anatômicas mais óbvias entre primatas (principalmente seres humanos) e outros mamíferos é que os primatas apresentam um grande lobo frontal. A porção mais rostral do lobo frontal, o **córtex pré-frontal**, é altamente desenvolvida (Figura 24.6). Em comparação com as funções das áreas corticais sensoriais e motoras, as funções do córtex pré-frontal são relativamente pouco conhecidas. No entanto, como é tão desenvolvido em seres humanos, presume-se frequentemente que o córtex pré-frontal seja responsável por aquelas características que nos distinguem de outros animais, como a autoconsciência e a capacidade de planejamento complexo e de resolução de problemas.

Algumas das primeiras evidências sugerindo que o lobo frontal é importante para o aprendizado e a memória vieram de experimentos realizados na década de 1930, usando uma *tarefa de resposta com retardo*. Inicialmente, mostra-se a um macaco um pedaço de alimento, que é colocado em uma reentrância, sob uma de duas coberturas idênticas sobre uma mesa. Um intervalo segue-se, durante o qual o animal não pode ver a mesa. Por fim, o animal vê



▲ FIGURA 24.6

O córtex pré-frontal. A parte do encéfalo rostral ao sulco central é chamada de lobo frontal. O córtex pré-frontal é a porção anterior do lobo frontal que recebe aferentes do núcleo dorsal medial do tálamo.

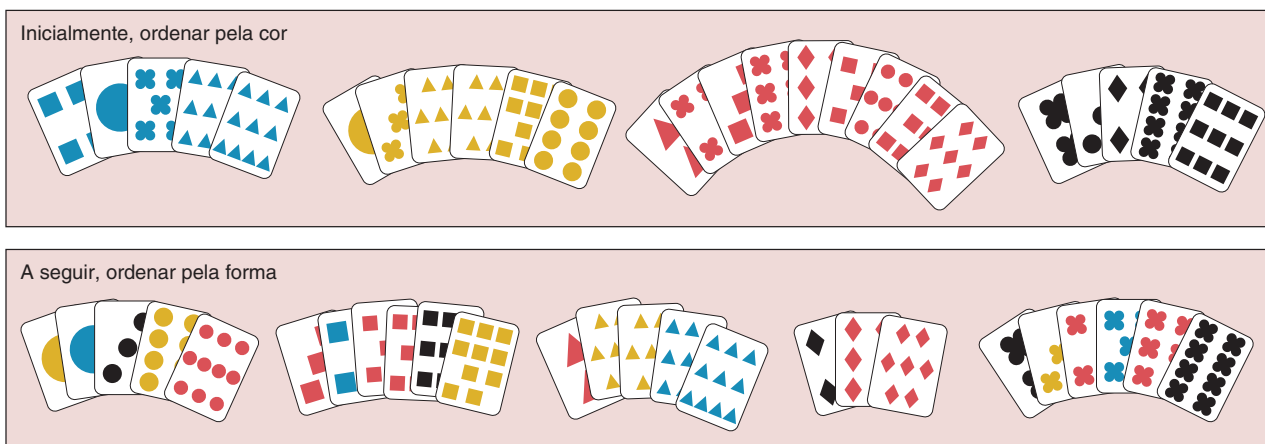
*N. de T. O clioquinol é hoje usado (apenas uso tópico) como antimicrobiano (antifúngico, antiprotozoários).

novamente a mesa e recebe o alimento como recompensa se ele escolher a posição correta. Lesões significativas no córtex pré-frontal prejudicam seriamente o desempenho nesta tarefa de resposta com retardo, assim como em outras tarefas que incluam um período de intervalo. Além disso, o desempenho dos macacos vai piorando na medida em que o período é aumentado. Esses resultados implicam que o córtex pré-frontal pode normalmente estar envolvido na retenção de informações na memória de trabalho.

Experimentos realizados mais recentemente sugerem que o córtex pré-frontal esteja envolvido na memória de trabalho para a resolução de problemas e o planejamento do comportamento. Parte das evidências vem do comportamento de seres humanos com lesões no córtex pré-frontal. Lembre-se do caso de Phineas Gage, discutido no Capítulo 18. Tendo sofrido uma grave lesão no lobo frontal, causada por uma barra de ferro lançada através de sua cabeça em uma explosão, Gage tinha dificuldades de manter um comportamento em curso. Embora pudesse apresentar comportamentos apropriados para diversas situações, ele tinha dificuldade de planejar e organizar esses comportamentos, talvez pela lesão em seu lobo frontal.

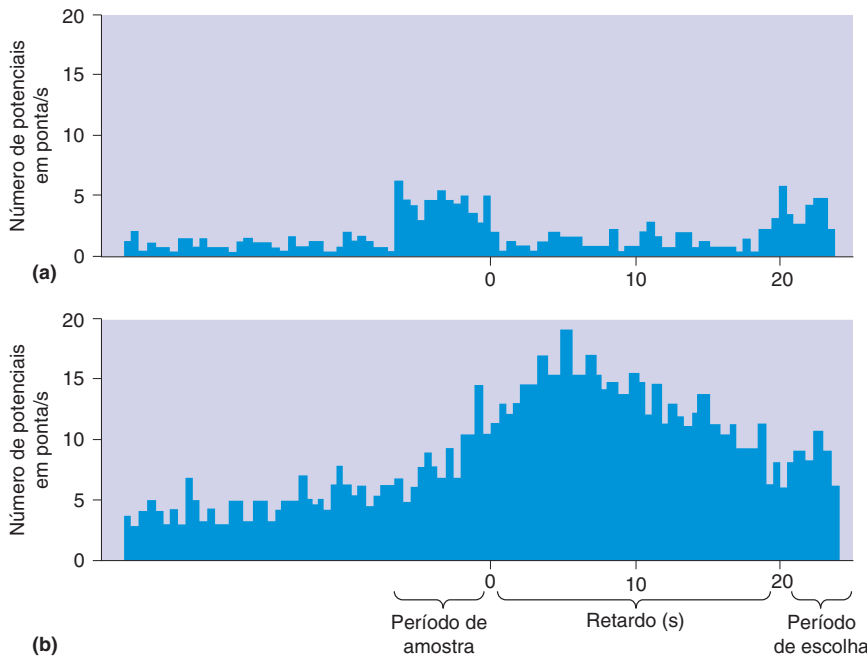
O teste de ordenação de cartas de Wisconsin pode detectar problemas associados com lesões no córtex pré-frontal. Pede-se a uma pessoa que ela selecione cartas de um baralho com um número variável de formas geométricas coloridas (Figura 24.7). As cartas podem ser ordenadas por cor, forma ou número de símbolos, porém, no início de cada teste, o participante não é informado a respeito de qual categoria ele deve utilizar. O participante começa a separar cartas em grupos e é informado quando ocorrer um erro, e, assim, ele aprende qual categoria deve utilizar na separação das cartas. Então, após dez separações corretas terem sido realizadas, a categoria utilizada muda, e o sujeito começa novamente. Para um bom desempenho nesse teste, a pessoa deve utilizar a memória das cartas e dos erros prévios, a fim de planejar a posição da próxima carta. As pessoas com lesões pré-frontais apresentam grandes dificuldades nessa tarefa quando a categoria utilizada para a ordenação é alterada; eles continuam ordenando as cartas de acordo com uma regra que não mais funciona. Parece que eles têm um problema na memória de trabalho, que limita sua capacidade de utilizar informações recentes para mudar o comportamento.

O mesmo tipo de déficit é observado em outras tarefas. Por exemplo, pede-se a uma pessoa com lesão pré-frontal que trace um caminho em um labirinto desenhado em um papel. Embora o paciente compreenda a tarefa, ele repetirá



▲ FIGURA 24.7

O teste de Wisconsin de ordenação de cartas. Cartas contendo variados números de símbolos coloridos devem inicialmente ser ordenados pela “cor”. Após uma sequência de respostas corretas, a categoria para a ordenação é mudada para “forma”.



◀ **FIGURA 24.8**

Atividade relacionada com a memória de trabalho no córtex pré-frontal de macacos. Os dois histogramas mostram as atividades de células no córtex pré-frontal, registradas enquanto o animal realizava uma tarefa de resposta com retardo. Durante um período inicial (de amostra) de 7 segundos, o alimento era colocado em uma de duas reentrâncias, sob a vista do macaco. Durante o período que se segue, o animal não pôde ver as reentrâncias com alimento; após o período de retardo, lhe é permitido escolher uma delas, que contenha o alimento como recompensa (período de escolha). **(a)** Esta célula responde quando o animal vê pela primeira vez os lugares que contêm o alimento e quando ele os vê novamente, após um período de retardo. **(b)** Esta célula responde mais intensamente durante o período de retardo, quando não existe estímulo visual. (Fonte: adaptada de Fuster, 1973, Fig. 2.)

os mesmos erros, retornando para corredores sem saída. Em outras palavras, esses pacientes não aprendem com a experiência recente da mesma maneira que uma pessoa normal, sugerindo um déficit na memória de trabalho.

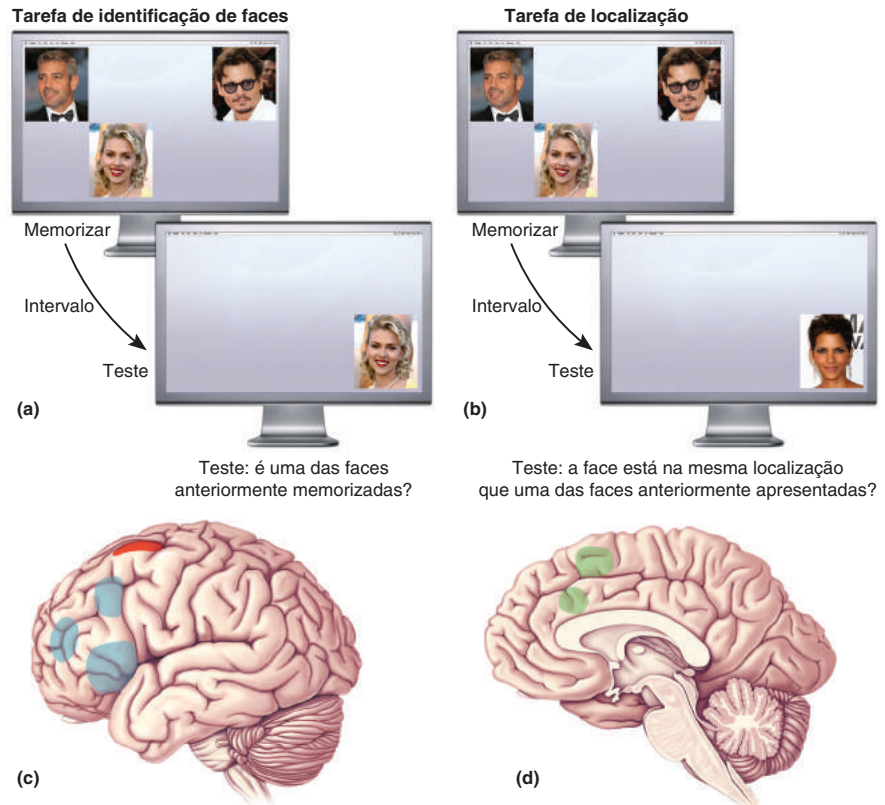
Os neurônios no córtex pré-frontal apresentam variados tipos de resposta, algumas das quais podem refletir um papel na memória de trabalho. A Figura 24.8 mostra dois padrões de resposta obtidos enquanto um macaco era submetido a uma tarefa de resposta com retardo. O neurônio no traçado superior respondeu enquanto o animal via pela primeira vez as reentrâncias onde era depositado o alimento, permaneceu sem resposta durante o intervalo, e respondeu novamente quando o animal viu de novo os lugares onde ficava o alimento (Figura 24.8a). A resposta do neurônio correlaciona-se simplesmente com a estimulação visual. Mais interessante é o padrão de resposta do outro neurônio, que dispara apenas durante o intervalo (Figura 24.8b). Essa célula não foi ativada diretamente pelo estímulo no primeiro ou no segundo momento em que o animal via as posições do alimento. O aumento da atividade durante o período de retardo pode relacionar-se à retenção da informação necessária para fazer a escolha correta após o período de retardo (i.e., memória de trabalho).

Imageamento da Memória de Trabalho no Encéfalo Humano. Experimentos com imagens utilizando o encéfalo humano sugerem que numerosas áreas do córtex pré-frontal estejam envolvidas na memória de trabalho. Em um estudo feito por Courtney e colaboradores, a atividade encefálica foi registrada por tomografia por emissão de pósitrons (TEP) enquanto os participantes se submetiam a duas tarefas para medir a memória de trabalho. Na tarefa de identificação, três fotografias de faces eram mostradas brevemente em sequência; cada imagem estava em uma localização diferente e o participante olhava para cada face para a memorizar. Na fase de teste, uma fotografia de uma face era mostrada em uma nova localização e o participante deveria indicar se a face era uma das que haviam sido memorizadas (Figura 24.9a). Na tarefa de localização, um paradigma semelhante foi utilizado, mas o participante deveria memorizar as localizações das três faces apresentadas antes do intervalo, e as identidades das faces eram irrelevantes. Na fase de teste, uma quarta face era mostrada e o participante respondia se ela

► FIGURA 24.9

Atividade encefálica humana em duas tarefas de memória de trabalho.

(a) Em uma tarefa de identificação, os participantes viam três fotografias de faces sucessivamente (mostradas juntas na figura). As faces eram memorizadas e, após um intervalo, uma face-teste era apresentada em uma nova localização. Os participantes indicavam se a face era uma das anteriormente memorizadas. (b) Em uma tarefa de localização, três faces eram mostradas em sequência, e os participantes memorizavam suas localizações no monitor. Em uma fase de teste, uma quarta face era mostrada, e os participantes indicavam se ela aparecia na mesma localização que uma das faces da fase de memorização. (c) Visões lateral e (d) medial da atividade encefálica nas duas tarefas. Seis áreas no lobo frontal mostram atividade sustentada que se correlaciona com a memória de trabalho. As três áreas em azul mostram maior atividade na tarefa de identificação de faces, as duas áreas em verde foram igualmente ativas nas tarefas de identificação de faces e de localização espacial, e as áreas em vermelho foram mais ativas na tarefa de localização. (Fonte: adaptada de Haxby et al., 2000, Fig. 5.)

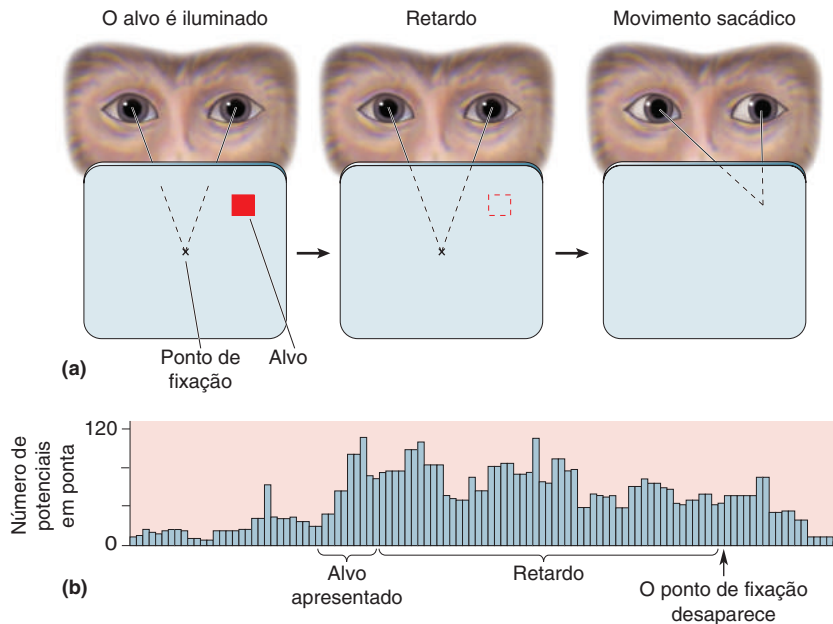


estava em uma das localizações memorizadas (Figura 24.9b). Ambos os experimentos avaliavam a atividade encefálica durante o intervalo entre a memorização e as fases de teste, durante o qual o participante deveria manter a informação na mente. No primeiro experimento, a informação referia-se às faces; no segundo, a informação consistia em localização espacial.

As áreas encefálicas que demonstraram significativa atividade relacionada à memória de trabalho nesses experimentos são mostradas nas Figuras 24.9c e 24.9d. Seis áreas no lobo frontal mostraram atividade que foi mantida significativamente elevada durante o período de intervalo (retardo), sugerindo um papel na memória de trabalho. Três áreas apresentaram atividade sustentada mais forte para a identidade facial do que para a localização espacial, uma área era mais responsiva à memória espacial e duas áreas eram igualmente ativas para as tarefas de memória de faces e memória espacial. Uma questão interessante, que não foi respondida, refere-se à possibilidade de que a memória de trabalho para outros tipos de informação seja mantida nas mesmas ou em diferentes áreas encefálicas.

Córtex Lateral Intraparietal (Área LIP) e Memória de Trabalho

Tem sido observado que outras áreas corticais, fora do lobo frontal, contêm neurônios que parecem reter informação relacionada com a memória de trabalho. No Capítulo 14, vimos um exemplo na área 6 (ver Figura 14.9). Um outro exemplo é o **córtex lateral intraparietal (área LIP)**, enterrado no sulco intraparietal (ver Figura 21.18). Acredita-se que a área LIP esteja envolvida na orientação dos movimentos oculares, pois a estimulação elétrica dessa área determina movimentos sacádicos em macacos. As respostas de muitos neurônios na área LIP de macacos sugerem que eles também estejam envolvidos em um tipo de memória



◀ FIGURA 24.10

A tarefa de movimentos sacádicos com retardo.

(a) O macaco é treinado para realizar as seguintes ações para obter um suco como recompensa. Primeiro, o animal fixa o olhar em um ponto central enquanto um alvo periférico é iluminado e logo desaparece. Durante um intervalo após o alvo ter desaparecido, o macaco continua a fixar o ponto central (o quadrado tracejado mostra a localização lembrada onde o alvo havia estado). No final do intervalo, o ponto de fixação desaparece, e o animal faz um movimento sacádico para a localização lembrada do alvo. (b) O histograma mostra a resposta de um neurônio LIP. O neurônio começa a disparar quando o alvo é apresentado e continua disparando ao longo do período de intervalo, até após o ponto de fixação desaparecer e o movimento sacádico dos olhos iniciar. (Fonte: adaptada de Goldman-Rakic, 1992, Fig. p. 113, e Gnadt e Andersen, 1988, Fig. 2.)

de trabalho. Esse padrão se torna evidente em uma tarefa de *movimentos sacádicos com retardo*, em que o animal fixa um ponto em um monitor de computador, e um alvo é iluminado de forma muito breve em uma localização periférica (Figura 24.10a). Após o alvo ser apagado, há um intervalo de tempo variável. Ao final desse período, o ponto de fixação desaparece, e os olhos do animal fazem um movimento sacádico em direção à localização onde o animal recorda que o alvo estava. A resposta de um neurônio LIP, enquanto um macaco realiza essa tarefa, está mostrada na Figura 24.10b. O neurônio começa a disparar logo após o alvo periférico ter sido apresentado; isso parece um evento normal de estímulo-resposta evocada. A célula, porém, continua disparando potenciais ao longo de todo o período no qual não há estímulo. O neurônio cessa seus disparos apenas após o movimento sacádico dos olhos ter iniciado. Experimentos posteriores utilizando essa tarefa de movimentos sacádicos com retardo sugerem que a resposta do neurônio LIP envolve o armazenamento temporário de informação que será utilizada para produzir os movimentos sacádicos.

Demonstrou-se que outras áreas dos córtices parietal e temporal apresentam respostas análogas, relacionadas com a memória de trabalho. Essas áreas parecem específicas para determinadas modalidades, assim como as respostas na área LIP são específicas para a visão. Isso é consistente com observações clínicas de que há, em seres humanos, déficits distintos de memória de trabalho auditiva e visual, produzidos por lesões corticais.

MEMÓRIA DECLARATIVA

Vimos que informação sensorial pode ser mantida na mente temporariamente pela memória de trabalho, mas como o encéfalo retém informação por um período mais longo? Mesmo antes de os seres humanos terem evoluído ao ponto de estudar intensamente para os exames de neurociências desenhando esquemas do encéfalo, precisávamos lembrar de muitas coisas – a localização do rio para beber água, onde encontrar alimento, qual caverna era o nosso lar. Para compreender as bases neurais do armazenamento da memória declarativa, precisamos, inicialmente, examinar *onde* no encéfalo ela é armazenada. Em outras palavras, precisamos investigar a localização de uma memória, o que

é conhecido como um **engrama** ou **traço de memória**. Por exemplo, quando você aprende o significado de uma palavra em uma língua estrangeira, onde essa informação é armazenada em seu encéfalo? Onde está o engrama?

O Neocórtex e a Memória Declarativa

Na década de 1920, o psicólogo americano Karl Lashley realizou experimentos para estudar os efeitos de lesões cerebrais no aprendizado em ratos. Conhecedor da citoarquitetura do neocórtex, Lashley determinou-se a estudar se o engrama estava localizado em determinadas áreas do córtex associativo (ver Capítulo 7), como se acreditava largamente na época.

Em um experimento típico, ele treinou um rato para correr através de um labirinto para obter uma recompensa (alimento). Na primeira tentativa, o rato era vagaroso para conseguir o alimento porque entrava em corredores sem saída e tinha de voltar atrás. Após correr pelo mesmo labirinto repetidamente, o rato aprendeu a evitar corredores sem saída e a ir diretamente até o alimento. Lashley estava estudando como o desempenho nessa tarefa era afetado por lesões no córtex cerebral do rato. Ele observou que um rato que sofria uma lesão após ter aprendido a percorrer o labirinto cometia erros e entrava em corredores sem saída que ele havia previamente aprendido a evitar. Aparentemente, a lesão havia danificado ou destruído a memória de como obter o alimento.

Como o tamanho e a localização das lesões afetavam o aprendizado e a memória? Algo interessante que Lashley descobriu é que a gravidade dos déficits causados pelas lesões (tanto no aprendizado quanto na memória) era correlacionada com o *tamanho* das lesões, mas, aparentemente, não estava relacionada com a *localização* da lesão dentro do córtex. Com base nesses achados, ele especulou que todas as áreas corticais contribuem igualmente (são *equipotentes*) para o aprendizado e a memória; era simplesmente uma questão de o desempenho no labirinto se tornar prejudicado à medida que a lesão era ampliada e a capacidade para lembrar o caminho no labirinto piorava. Se verdadeiro, esse seria um achado muito importante, pois sugeriria que o engrama se baseia em alterações neurais distribuídas por todo o córtex*, e não em mudanças localizadas em uma área. O problema com essa interpretação era que as lesões de Lashley eram grandes, cada uma lesionando múltiplas áreas no encéfalo que estariam possivelmente envolvidas em aprender ou lembrar a tarefa do labirinto. Um outro problema era que os ratos poderiam ter solucionado a questão do caminho no labirinto por meio de diferentes formas – usando visão, tato, olfação – e a perda de uma memória poderia ter sido compensada usando outra estratégia.

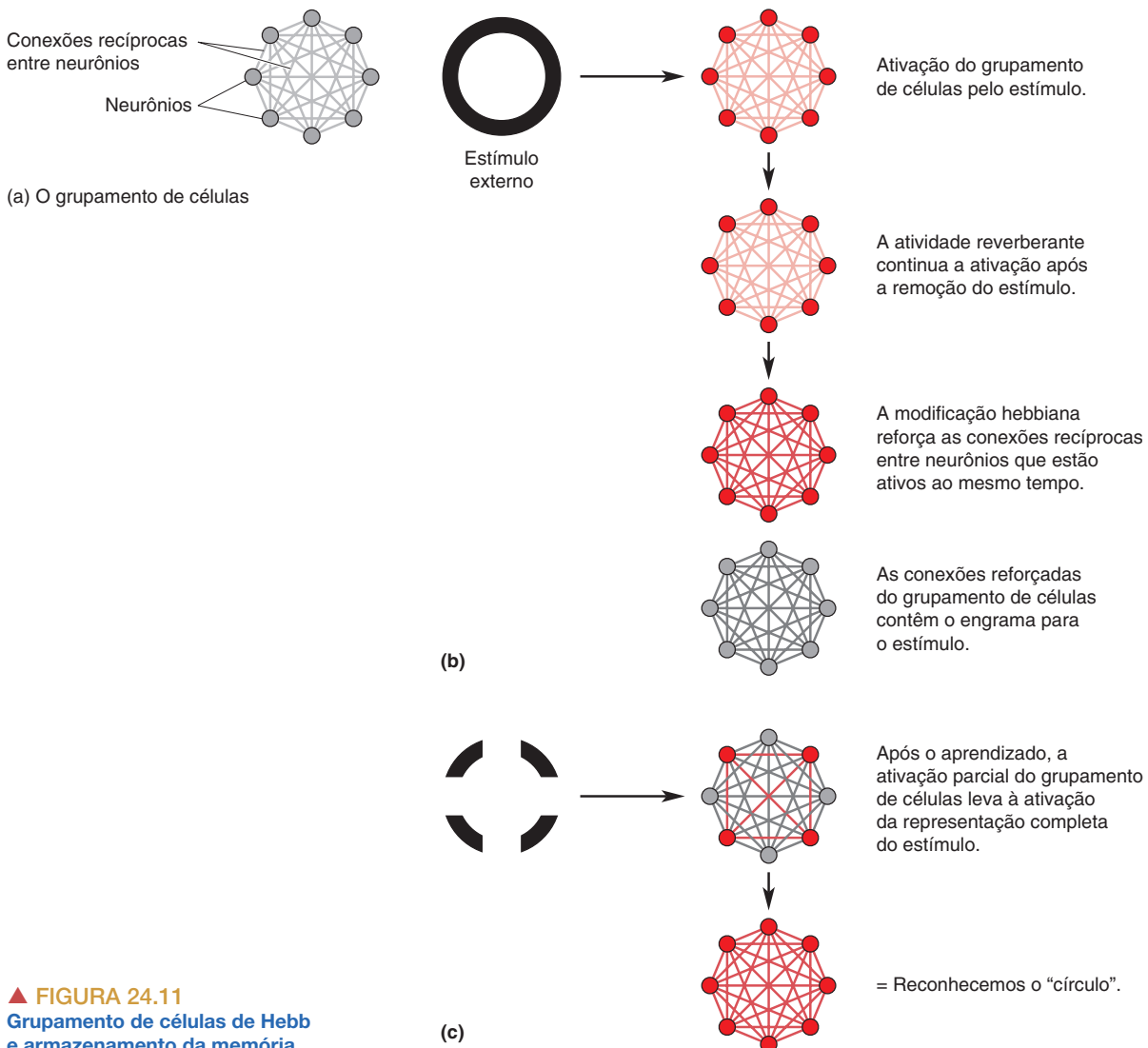
Estudos subsequentes provaram que as conclusões de Lashley eram incorretas. As áreas corticais não contribuem todas igualmente para cada memória. Ainda assim, suas conclusões de que todo o córtex participa do armazenamento da memória e de que o engrama pode estar amplamente distribuído no encéfalo são corretas e importantes. Lashley teve um grande impacto no estudo do aprendizado e da memória, pois levou outros cientistas a considerarem formas pelas quais as memórias podiam ser distribuídas entre o vasto número de neurônios do córtex cerebral.

Hebb e o Grupamento de Células. O mais famoso discípulo de Lashley foi Donald Hebb, de quem já falamos no Capítulo 23. Hebb acreditava ser fundamental entender como eventos externos são representados na atividade cerebral, antes que se possa entender como e onde essas representações são armazenadas. Em seu notável livro *A Organização do Comportamento*, publicado em 1949, Hebb propôs que a representação interna de um objeto consiste em todas as células corticais que são ativadas pelo estímulo externo (p. ex., o círculo na Figura 24.11).

*N. de T. Esse conceito é conhecido como *princípio da equipotencialidade* (das regiões cerebrais) de Ashley.

Hebb desenhou esse grupo de neurônios ativados simultaneamente de **grupamento de células** (Figura 24.11a). Ele imaginou que todas essas células estavam reciprocamente interconectadas. A representação interna do objeto era mantida na memória de curto prazo enquanto houvesse reverberação da atividade através das conexões do grupamento de células. Hebb posteriormente elaborou a hipótese de que, se a ativação do grupamento de células persistisse suficientemente, a consolidação ocorreria por um “processo de crescimento”, que tornaria essas conexões recíprocas mais eficientes, isto é, os neurônios que dispararam juntos formariam um circuito preferencial juntos (Figura 24.11b). Subsequentemente, se apenas uma fração das células do grupamento fosse ativada por um estímulo posterior (p. ex., segmentos do círculo), as conexões recíprocas, agora poderosas, induziriam todo o grupamento a tornar-se ativo novamente, assim evocando toda a representação interna do estímulo externo – neste caso, o círculo (Figura 24.11c).

A importante mensagem de Hebb acerca do engrama desdobrou-se: (1) ele poderia estar amplamente distribuído entre as conexões que unem as células do grupamento, ou (2) poderia envolver os mesmos neurônios que estão envolvidos na sensação e na percepção. Não se esperaria que a destruição de apenas uma fração das células do grupamento eliminasse a memória, o que explicaria



▲ FIGURA 24.11
Grupamento de células de Hebb
e armazenamento da memória.

os resultados de Lashley. As ideias de Hebb estimularam o desenvolvimento de modelos computacionais de redes de neurônios. Embora suas premissas originais tenham sido ligeiramente modificadas, veremos no Capítulo 25 que esses modelos reproduziram com sucesso muitas características da memória humana.

Onde está o engrama para uma língua estrangeira? Considere as regiões do encéfalo nos lobos temporal e parietal, que normalmente processam a linguagem. Uma lesão ali pode prejudicar sua memória de um mundo estrangeiro, mas deixar intacta a memória da face de sua avó que nasceu em outro país. No entanto, embora as memórias declarativas possam residir, enfim, em muitas áreas do neocórtex, décadas de pesquisas indicam que, para ali chegar, elas devem passar por estruturas nos lobos temporais mediais. Consideremos essas evidências.

Estudos Implicando os Lobos Temporais Mediais

Vários experimentos indicam que estruturas no lobo temporal medial são especialmente importantes para a consolidação e o armazenamento de memórias declarativas. Exemplos são os experimentos que usaram estimulação elétrica ou registros neurais do lobo temporal. Outras evidências vieram de casos de amnésia que resultaram de lesões dos lobos temporais. Antes de considerarmos os estudos que sugerem que o armazenamento da memória envolve os lobos temporais mediais, observaremos a anatomia dessa região do encéfalo.

Anatomia do Lobo Temporal Medial. O lobo temporal localiza-se sob o osso temporal, assim designado porque o cabelo nas têmporas é frequentemente o primeiro a se tornar grisalho com a passagem do tempo (do latim *tempus*). A associação do lobo temporal com o tempo foi fortuita, uma vez que essa região do encéfalo é importante para o registro de eventos passados. A porção medial do lobo temporal contém o neocórtex temporal, que pode ser um sítio para o armazenamento da memória de longo prazo, e um grupo de estruturas interconectadas com o neocórtex, que são críticas para a formação de memórias declarativas.

As estruturas-chave são o hipocampo, as áreas corticais próximas e as vias que conectam essas estruturas com outras partes do encéfalo (Figura 24.12). Como vimos no Capítulo 7, o **hipocampo** é uma estrutura dobrada, situada medialmente ao ventrículo lateral. O nome significa “cavalo-marinho”, uma semelhança que você pode observar na Figura 24.13. Ventralmente ao hipocampo, estão três importantes regiões corticais que cercam o sulco rinal; o **córtex entorrinal**, que ocupa a margem medial do sulco rinal; o **córtex perirrinal**, na margem lateral; e o **córtex para-hipocampal**, que se situa lateralmente ao sulco rinal. (Vamos nos referir aos córtices entorrinal e perirrinal conjuntamente como córtex rinal.)

Aferentes ao lobo temporal medial vêm de áreas associativas do córtex cerebral, contendo informação altamente processada de todas as modalidades sensoriais (Figura 24.14). Por exemplo, o córtex visual inferotemporal (área IT) projeta para o lobo temporal medial, mas áreas visuais de ordem inferior, como o córtex estriado, não o fazem. Isso significa que as aferências provêm representações complexas, talvez informação sensorial com importância para o comportamento, e não respostas a características simples, como bordas claro-escuro. Os sinais de entrada atingem primeiramente os córtices rinal e para-hipocampal, antes de serem passados para o hipocampo. Uma das principais vias eferentes do hipocampo é o **fórnice**, que circunda o tálamo antes de terminar no hipotálamo.

Estimulação Elétrica dos Lobos Temporais em Seres Humanos.

Um dos mais intrigantes e controversos estudos que implicam o neocórtex do lobo temporal no armazenamento de traços de memória declarativa envolve a estimulação elétrica do cérebro humano. Nos Capítulos 12 e 14, discutimos o trabalho de Wilder Penfield, no qual, como parte do tratamento cirúrgico para epilepsia grave, os encéfalos de pacientes eram eletricamente estimulados em numerosas localizações antes da ablação da região propensa a desencadear as

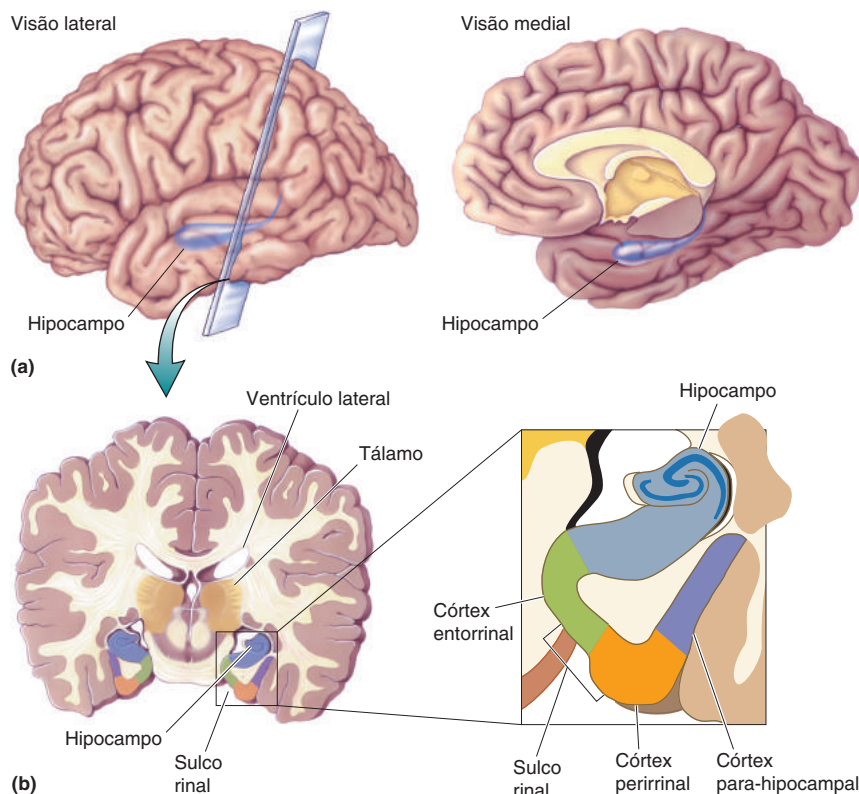


FIGURA 24.12

Estruturas do lobo temporal medial envolvidas na formação da memória declarativa. (a) As visões lateral e medial mostram a localização do hipocampo no lobo temporal. (b) O cérebro é seccionado coronalmente para mostrar o hipocampo e o córtex no lobo temporal medial.

crises epilépticas. A estimulação do córtex somatossensorial fazia o paciente ter a sensação de picadas em regiões da pele, ao passo que a estimulação do córtex motor causava a contração de determinado músculo.

A estimulação elétrica do lobo temporal produzia, ocasionalmente, sensações mais complexas que a estimulação em outras áreas encefálicas. Em alguns casos, os pacientes de Penfield descreveram sensações que soavam como alucinações ou lembranças de experiências passadas. Isso está de acordo com relatos de que crises epilépticas dos lobos temporais podem evocar sensações complexas, comportamentos e memórias. Abaixo está um trecho do relato de Penfield de uma cirurgia:

No momento da cirurgia, a estimulação de um ponto na parte anterior da primeira circunvolução temporal à direita fez com que ele [o paciente] dissesse, “Sinto-me como se estivesse no banheiro da escola”. Cinco minutos mais tarde, após estimulações negativas em outros pontos, o eletrodo foi reaplicado em um local próximo ao primeiro ponto. O paciente, então, disse algo sobre “a esquina da rua”. O cirurgião perguntou-lhe “onde”, e ele replicou, “South Bend, Indiana, esquina da Jacob com a Washington”. Quando lhe foi solicitado que explicasse, ele disse que parecia estar olhando para si mesmo – mais jovem. (Penfield, 1958, p. 25.)

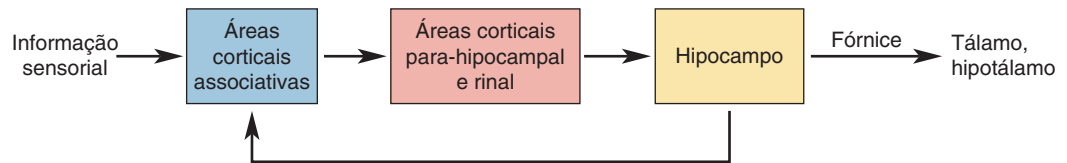
Outra paciente relatou lampejos semelhantes de memórias. Quando seu córtex temporal foi estimulado, ela disse: “acho que ouvi uma mãe chamando seu filhinho em algum lugar. Parece algo que aconteceu há anos”. Com estimulação em outro local, ela disse: “Sim, ouço vozes. É tarde da noite, perto do carnaval em algum lugar – um tipo de circo viajando... Vi, agora há pouco, montes de vagões que eles usam para transportar os animais”.

Estarão essas pessoas experimentando novamente eventos anteriores de suas vidas porque essas memórias são evocadas pela estimulação elétrica? Significaria isso que as memórias são armazenadas no neocórtex do lobo temporal? São



FIGURA 24.13

O hipocampo. Na mitologia grega, o hipocampo era uma criatura que combinava a parte anterior de um cavalo e a parte posterior de um golfinho ou de um peixe. Aqui, um hipocampo dissecado é mostrado próximo a um cavalo-marinho. (Fonte: Laszlo Seress/Wikimedia Commons.)



▲ FIGURA 24.14

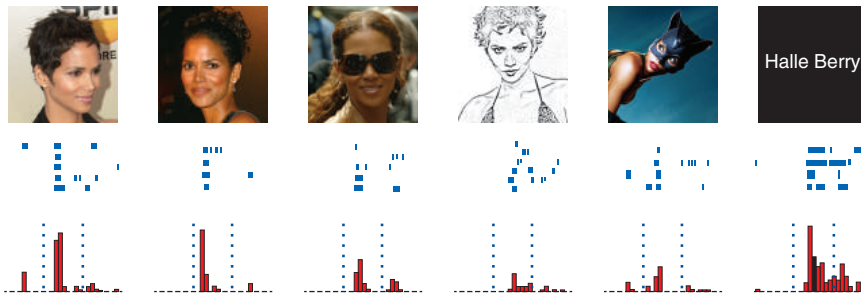
Fluxo de informação através do lobo temporal medial.

questões difíceis. Uma interpretação é de que as sensações são evocações de eventos passados. O fato de que essas sensações elaboradas resultaram apenas quando o lobo temporal foi estimulado sugere que este possa desempenhar um papel especial no armazenamento da memória. Outros aspectos desses achados, entretanto, não apoiam claramente a hipótese de que os engramas estivessem sendo ativados eletricamente. Por exemplo, alguns pacientes que tiveram o encéfalo estimulado disseram que viam a si mesmos, algo que normalmente não experimentamos. Além disso, é importante observar que sensações complexas foram relatadas apenas por uma minoria de pacientes, e todos esses pacientes tinham, associado à sua epilepsia, um córtex anormal.

Não há modo de se provar com certeza se as sensações complexas evocadas pela estimulação do lobo temporal são memórias evocadas. Claramente, no entanto, as consequências da estimulação do lobo temporal e as crises epiléticas do lobo temporal podem ser qualitativamente diferentes da estimulação de outras áreas do neocórtex.

Registros Neurais do Lobo Temporal Medial Humano. A estimulação elétrica do lobo temporal algumas vezes produz experiências que parecem ser memórias e, como veremos, lesões dessa área prejudicam a memória. No entanto, o que estão fazendo normalmente os neurônios do lobo temporal medial? Um vislumbre da função normal desses neurônios vem de estudos utilizando microeletrodos implantados para registrar a atividade em encéfalos vivos de seres humanos que sofriam crises de epilepsia refratária a tratamento farmacológico. Como nos estudos de Penfield, planejava-se a remoção cirúrgica da porção do encéfalo com atividade anormal após localizar a área por meio dos registros obtidos com os eletrodos. Uma vez que crises no lobo temporal são comuns, os eletrodos eram frequentemente colocados no hipocampo e em estruturas vizinhas. De certa forma, esses registros são remanescentes de estudos dos neurônios visuais no córtex inferotemporal de macacos. Como observado em macacos, foram encontrados neurônios que respondiam preferencialmente a categorias de objetos, incluindo faces, objetos de uso caseiro e cenas de paisagens (lembre-se dos neurônios seletivos para faces no Capítulo 10). Esses neurônios são considerados invariantes, pois eles respondem a uma boa variedade de imagens visuais que são relacionadas estruturalmente ou conceitualmente.

Em estudos subsequentes, uma seletividade ainda maior foi descoberta em uma pequena porcentagem dos neurônios examinados. Por exemplo, foram encontrados em um paciente neurônios hipocámpais que respondiam seletivamente a fotografias da atriz Jennifer Aniston ou ao jogador de basquete Michael Jordan. A Figura 24.15 mostra um neurônio do hipocampo que respondia a vários estímulos associados à atriz Halle Berry. A diversidade dos estímulos efetivos era surpreendente, incluindo fotografias de Halle Berry, um desenho de sua face e mesmo seu nome impresso em um papel. O neurônio era ativado por fotografias de Halle Berry vestida para seu papel no filme *Mulher-gato*, mas não respondia a fotografias de outras mulheres vestidas de forma semelhante. Outros neurônios eram seletivos para marcos característicos em paisagens, como a Torre Eiffel ou a Torre de Pisa.



◀ FIGURA 24.15

Um neurônio hipocampal de um paciente responde seletivamente à atriz Halle Berry. Este neurônio responde a fotografias e desenhos de Halle Berry, assim como a seu nome escrito. A célula não responde ou responde menos a fotos, desenhos e nomes escritos de outras pessoas. (Fonte: adaptada de Quiroga et al., 2005, Fig. 2.)

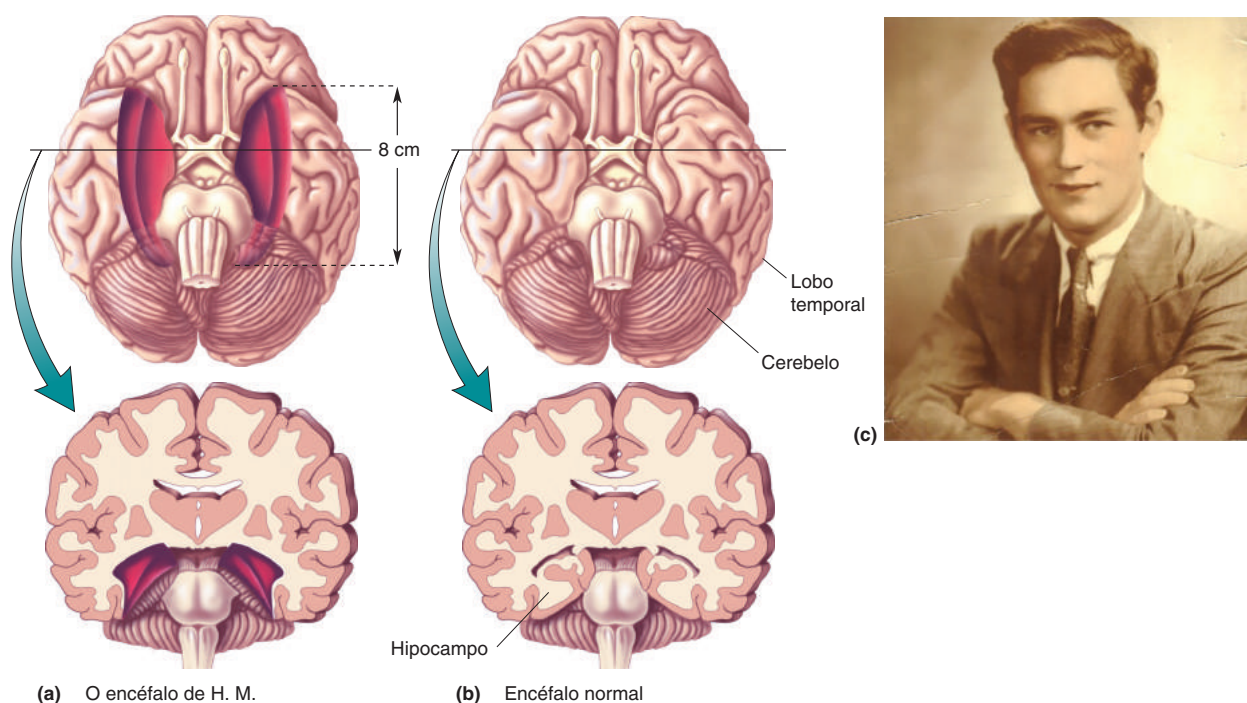
Como devemos entender esses neurônios? Uma forma de interpretá-los é pensar neles como algo em um contínuo entre uma codificação puramente visual no lobo temporal lateral e uma memória no lobo temporal medial. Não podemos ter certeza, mas esses neurônios provavelmente não são essenciais para o reconhecimento, pois objetos comuns e faces famosas são reconhecidos mesmo após lesões no hipocampo; mesmo H. M. reconhecia pessoas e coisas que existiam antes de sua cirurgia. O reconhecimento pode depender de porções do lobo temporal que apresentam localização mais lateral e posterior. A alta seletividade dos neurônios hipocampais pode ter uma papel na formação de novas memórias de pessoas e coisas que já conhecemos, como a memória do paciente para Halle Berry. Muitas questões ainda permanecem. Poderiam ser observadas respostas menos específicas nesses experimentos se fossem utilizados mais estímulos (uma célula que responde a Justin Timberlake, ervilhas em lata e maçanetas)? Esses neurônios são ativados seletivamente por cada objeto que reconhecemos, ou os exemplos que discutimos são casos raros em função de exposições repetidas a pessoas ou coisas muito famosas? Esses achados se aplicam ou não a encéfalos normais, uma vez que é possível que encéfalos sujeitos a crises epilépticas sejam organizados e responsivos de forma anormal?

Amnésia do Lobo Temporal

Se o lobo temporal é particularmente importante para o aprendizado e a memória, seria esperado que a remoção de ambos os lobos temporais tivesse um efeito profundo nessas funções. Estudos tanto em seres humanos quanto em animais mostram que, de fato, isso ocorre.

O Caso de H. M.: Lobectomia Temporal e Amnésia. Um caso famoso de amnésia resultante de lesão do lobo temporal nos fornece evidências adicionais da importância dessa região para a memória. Esse caso se refere à memória de Henry Molaison, cujo nome foi tornado público apenas após sua morte, em 2008 (Figura 24.16). Nos cinquenta anos anteriores, os estudos referiam-se a ele como H. M., provavelmente as iniciais mais famosas na história das neurociências. H. M. apresentava crises epilépticas de pouca gravidade que começaram ao redor dos 10 anos de idade, mas que se tornaram mais sérias à medida que ele crescia, com crises generalizadas envolvendo convulsões, mordida da língua e perda de consciência. Embora a causa das crises não seja conhecida, elas podem ter resultado de uma lesão ocorrida após um acidente de bicicleta com a idade de 9 anos e que o deixou inconsciente por 5 minutos. Após concluir o ensino médio, ele conseguiu um emprego, mas, apesar da intensa medicação com anticonvulsivantes, suas crises aumentaram em frequência e gravidade, a ponto de ele não ser mais capaz de trabalhar. Em 1953, aos 27 anos de idade, H. M. foi submetido a uma cirurgia em uma última tentativa de aliviar as crises; uma porção de 8 cm de seu lobo temporal medial sofreu excisão bilateral, incluindo córtex, amígdala e os dois terços anteriores do hipocampo. A cirurgia obteve sucesso no alívio das crises.

A remoção de boa parte dos lobos temporais apresentou pouco efeito sobre a percepção, a inteligência ou a personalidade de H. M., mas a cirurgia causou



▲ FIGURA 24.16

A lesão encefálica no paciente H. M., que produziu uma profunda amnésia anterógrada.

(a) O lobo temporal medial foi removido de ambos os hemisférios do encéfalo de H. M. para aliviar crises epiléticas. **(b)** Um encéfalo normal, mostrando a localização do hipocampo e do córtex, que foram removidos do encéfalo de H. M. (Fonte: adaptada de Scoville e Milner, 1957, Fig. 2.) **(c)** Henry Molaison, quando estudante do ensino médio, antes da cirurgia. (Fonte: fotografia, cortesia de Suzanne Corkin. Direitos autorais © Suzanne Corkin, utilizada, com permissão, de The Wylie Agency LLC.)

uma amnésia anterógrada profunda e debilitante. As Dras. Brenda Milner e Suzanne Corkin, inicialmente no Instituto Neurológico de Montreal, trabalharam com H. M. por 50 anos, porém, incrivelmente, tinham que se apresentar a ele cada vez que se encontravam. Elas descobriram que H. M. esquecia eventos quase tão rapidamente quanto eles ocorriam. Com a repetição, ele podia lembrar um número durante um curto período, contudo, se era distraído, ele não apenas esquecia o número, ele também esquecia que haviam lhe pedido que se lembrasse de um certo número.

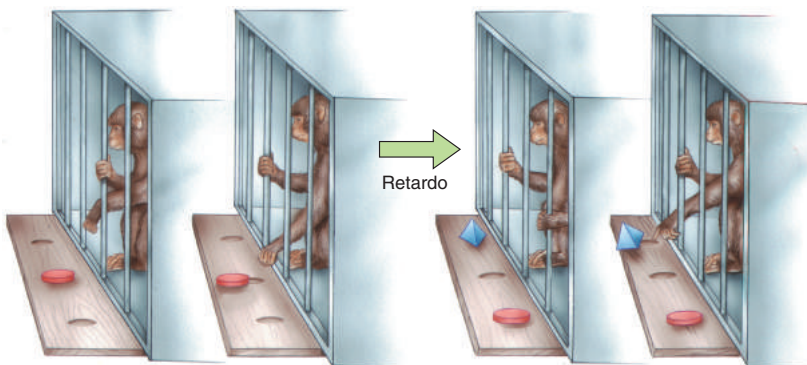
Para esclarecer a natureza da amnésia de H. M., devemos contrastar aquilo que foi perdido com o que permaneceu. Além da amnésia anterógrada, ele teve certo grau de amnésia retrógrada. Ele reteve algumas memórias de sua infância, mas lembrava pouco ou nada dos eventos que ocorreram logo antes da cirurgia. Testes realizados logo após a cirurgia sugeriram que H. M. teve amnésia retrógrada para eventos que se estendiam por diversos anos antes da cirurgia. Estudos posteriores sugeriram que sua amnésia retrógrada poderia estender-se por décadas. A memória de trabalho de H. M. era basicamente normal. Por exemplo, com o ensaio constante, ele podia lembrar de uma lista de seis números, embora qualquer interrupção o fizesse esquecer. Na verdade, H. M. era capaz de aprender um pequeno número de fatos após sua cirurgia. Por exemplo, ele podia reconhecer e designar umas poucas pessoas que se tornaram famosas após sua cirurgia, como o presidente norte-americano John Kennedy. Ele também aprendeu a planta baixa de uma casa para a qual se mudou após a cirurgia. Esses raros fatos dos quais conseguia se lembrar provavelmente resultavam de intensa repetição diária. H. M. também era capaz de aprender novas tarefas (i.e., formar novas *memórias procedurais*). Por exemplo, ele podia ser ensinado a desenhar olhando sua própria mão

em um espelho, uma tarefa que exige um bocado de prática para qualquer um. O estranho é que ele aprendeu a desempenhar novas tarefas, mas não tinha recordação alguma das experiências específicas nas quais elas lhe foram ensinadas (o componente declarativo do aprendizado).

Para entender a importância daquilo que se aprendeu com H. M., observe que, antes de sua cirurgia, pouco se sabia acerca da função do hipocampo e de estruturas vizinhas. Considerando-se a amnésia de H. M. no contexto de pesquisas anteriores, podemos concluir que o lobo temporal medial é crítico para a consolidação da memória, mas não para a evocação. Embora haja alguma controvérsia acerca da extensão temporal da amnésia retrógrada de H. M., ele claramente reteve memórias declarativas anteriores à cirurgia para muitas coisas, como faces famosas e o significado das palavras. Isso implica que as estruturas temporais mediais não armazenam todas as memórias, embora engramas para algumas delas possam estar localizados ali. O fato de que a memória de trabalho de H. M. estava basicamente intacta significa que ela não depende do lobo temporal medial. Por fim, a amnésia de H. M. indica que a formação e a retenção de memórias procedurais utilizam estruturas encefálicas distintas daquelas envolvidas na consolidação e talvez no armazenamento de memórias declarativas.

Um Modelo Animal de Amnésia Humana. A amnésia de H. M. constitui uma boa indicação de que uma ou mais estruturas no lobo temporal medial são essenciais para a formação de memórias declarativas. Se essas estruturas forem lesionadas, temos, como resultado, uma grave amnésia anterógrada. Experimentos têm utilizado principalmente técnicas de ablação experimental para verificar se a remoção de diferentes partes do lobo temporal afeta a memória.

Uma vez que o encéfalo do macaco (do gênero *Macaca*) é semelhante em muitos aspectos ao encéfalo humano, macacos são frequentemente estudados para aprofundar nosso conhecimento a respeito da amnésia humana. Os macacos são frequentemente treinados para realizar tarefas chamadas de amostragem coincidente com retardo e **amostragem não coincidente com retardo (ANCR)** (Figura 24.17). Nesse tipo de experimento, um macaco fica em frente a uma mesa, que possui diversos pequenos poços (como caçapas) em sua superfície. Ele vê, inicialmente, a mesa com um determinado objeto cobrindo um desses poços. O objeto pode ser um bloco de madeira ou um apagador de quadro-negro (o estímulo amostra). O macaco é treinado para deslocar o objeto de forma a descobrir uma recompensa – alimento – no poço, sob o objeto. Após obter o alimento, uma tela impede que o macaco veja a mesa durante um certo período de tempo (o intervalo de retardo). Por fim, o animal pode novamente ver a mesa, mas agora há dois objetos nela: um deles é o mesmo que havia sido visto antes e o outro é um objeto novo. Se um experimento de amostragem coincidente for conduzido, o animal deve deslocar o objeto que ele reconhece para obter o alimento (recompensa). Na ANCR, a tarefa do macaco é deslocar o objeto novo (aquele que não coincide com o anterior), a fim de obter o alimento na capaça



◀ FIGURA 24.17

A tarefa de amostragem não coincidente com retardo (ANCR).

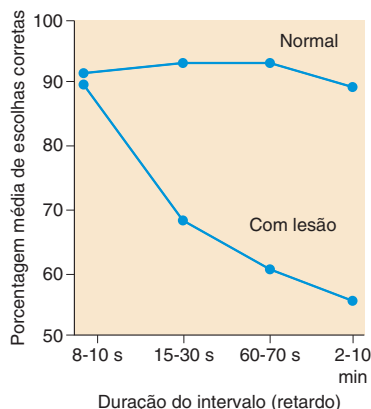
Um macaco inicialmente desloca um objeto “amostra” para obter um alimento como recompensa. Após um certo período, dois objetos são mostrados, e a memória de reconhecimento é testada, fazendo o animal ter de escolher o objeto que não se equivale à amostra. (Fonte: adaptada de Mishkin e Appenzeller, 1987, p. 6.)

abaixo dele. Os macacos normais são facilmente treinados nessa tarefa e se tornam muito bons nela, provavelmente porque ela explora sua curiosidade natural por objetos novos. Com retardos entre as duas apresentações de estímulos que vão de poucos segundos até 10 minutos, o macaco desloca corretamente o estímulo não pareado em cerca de 90% das tentativas. A memória requerida para a tarefa de ANCR tem sido denominada **memória de reconhecimento** porque envolve a capacidade de julgar se um estímulo foi visto anteriormente.

Nos primeiros anos da década de 1980, experimentos realizados por Mortimer Mishkin e colaboradores, no Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos, e por Larry Squire e colaboradores, na Universidade da Califórnia, em San Diego, demonstraram que lesões bilaterais nos lobos temporais mediais resultavam em déficits graves na tarefa de ANCR em macacos. O desempenho era próximo do normal se o intervalo entre o estímulo-amostra e os dois estímulos de teste eram pequenos (uns poucos segundos). Isso é importante pois indica que a percepção do macaco estava intacta após a ablação e que o animal lembra o procedimento de ANCR. No entanto, quando o retardo era aumentado de uns poucos segundos para uns poucos minutos, o macaco fazia mais e mais erros em escolher o estímulo não pareado (Figura 24.18). Com a lesão, o animal não era mais tão bom em lembrar qual era o estímulo amostra, a fim de escolher o outro objeto. Seu comportamento sugere que ele esquecia o estímulo-amostra quando o retardo era muito longo. O déficit na memória de reconhecimento produzido pela lesão não era específico para a modalidade visual, uma vez que esse déficit era também observado se o macaco pudesse tocar, mas não ver, os objetos.

Os macacos com lesões temporais mediais pareciam prover um bom modelo para a amnésia humana. Assim como no caso de H. M., a amnésia era anterógrada, envolvia a memória declarativa e não a de procedimentos, a memória de trabalho estava intacta, e a consolidação estava gravemente prejudicada. Observe que as lesões cirúrgicas que produziram os déficits na memória de reconhecimento nesses animais eram bastante grandes. Elas incluíam o hipocampo, a amígdala e o córtex rinal. Durante um certo tempo, acreditou-se que as estruturas-chave danificadas nessas lesões eram o hipocampo e a amígdala. Lembre-se, do Capítulo 18, que a amígdala desempenha um papel especial na memória de experiências emocionais. Estudos têm mostrado, entretanto, que lesões seletivas da amígdala não têm efeito sobre a memória de reconhecimento, e lesões somente no hipocampo produzem apenas uma amnésia relativamente branda. Por exemplo, Squire estudou um homem conhecido como R. B., que apresentava lesão hipocampal bilateral como resultado de uma privação de oxigênio durante uma cirurgia. Embora R. B. apresentasse óbvias dificuldades em formar novas memórias, essa amnésia anterógrada não era de gravidade semelhante àquela observada em H. M. Os déficits mais graves de memória resultam de lesões no córtex perirrinal. A amnésia anterógrada resultante de lesões no córtex perirrinal não é específica para informações de uma determinada modalidade sensorial, refletindo a convergência de aferências do córtex associativo de múltiplos sistemas sensoriais.

Juntamente com o hipocampo, o córtex da região do sulco rinal, bem como sua vizinhança, executa, evidentemente, uma transformação crítica na informação oriunda do córtex associativo. Alguns estudos sugerem que o hipocampo e o córtex rinal estejam envolvidos em diferentes facetas da memória; o hipocampo pode sinalizar que determinado objeto foi visto anteriormente (“eu lembro daquele objeto”), ao passo que o córtex perirrinal pode estar mais envolvido em sinalizar familiaridade (“aquele objeto parece familiar, mas não o recorde especificamente”). Contudo, essas distinções ainda são controversas. De qualquer modo, parece que, coletivamente, as estruturas temporais mediais são críticas para a consolidação da memória. Elas podem, também, ter um papel essencial no processamento intermediário envolvendo algo além da consolidação. H. M. e, possivelmente, R. B. apresentavam alguma amnésia retrógrada. Talvez, em adição



▲ FIGURA 24.18

O efeito de lesões temporais mediais sobre o desempenho na tarefa de ANCR. O eixo Y mostra a porcentagem de escolhas corretas feitas por macacos devido à extensão do período de intervalo. O desempenho de macacos normais é comparado com aquele de macacos com extensas lesões temporais mediais bilaterais. (Fonte: adaptada de Squire, 1987, Fig. 49.)

à consolidação, as estruturas temporais mediais tenham um papel no armazenamento de memórias por um período longo ou curto (dependendo de para qual pesquisador você perguntar). Nossa discussão das áreas encefálicas envolvidas na amnésia anterógrada se concentrou em estruturas no lobo temporal medial, mas é importante observarmos que lesões em áreas interconectadas em outros locais do encéfalo também produzem amnésia (Quadro 24.2).



QUADRO 24.2 DE ESPECIAL INTERESSE

A Síndrome de Korsakoff e o Caso de N. A.

No Capítulo 18, aprendemos sobre o circuito de Papez, uma série de estruturas fortemente interconectadas que circundam o diencefalo. Um componente importante desse circuito é um feixe massivo de axônios, chamado de fórnice, que conecta o hipocampo com os corpos mamilares no hipotálamo (Figura A). Os corpos mamilares, por sua vez, enviam uma forte projeção para os núcleos anteriores do tálamo. O núcleo dorsomedial do tálamo também recebe aferências oriundas de estruturas do lobo temporal, incluindo a amígdala e o neocórtex inferotemporal, e projeta-se para praticamente todo o córtex frontal.

Considerando-se o papel central dos lobos temporais no processamento da memória, não é de surpreender que lesões ocorridas nessas estruturas diencefálicas a eles conectadas também possam causar amnésia.

Um exemplo particularmente dramático dos efeitos amnésicos de lesões no diencefalo em seres humanos é o caso de um homem conhecido como N. A. Em 1959, com a idade de 21 anos, N. A. era um técnico de radar na Força Aérea dos Estados Unidos. Um dia, ele estava montando um modelo em seu alojamento, enquanto, atrás dele, um colega de quarto brincava esgrimindo uma espécie de espada em miniatura. N. A. virou-se no momento errado e acabou esfaqueado. A lâmina atravessou sua narina direita e seguiu em um curso para a esquerda através de seu encéfalo. Muitos anos depois, quando uma tomografia computadorizada (TC) foi realizada, o único dano óbvio era uma lesão em seu tálamo dorsomedial esquerdo, embora outras lesões possam ter ocorrido.

Após sua recuperação, a capacidade cognitiva de N. A. continuava normal, porém sua memória estava prejudicada. Ele apresentava amnésia anterógrada relativamente grave, assim como uma amnésia retrógrada pelo período que precedia o acidente de cerca de dois anos. Embora pudesse lembrar alguns rostos e eventos dos anos que se seguiram ao acidente, mesmo essas memórias eram fragmentadas. Ele tinha dificuldade em assistir à TV, pois durante os comerciais esquecia o que havia acontecido anteriormente. De certo modo, ele vivia no passado e preferia vestir roupas velhas e familiares e usar um estilo mais antigo em seu corte de cabelo.

Embora a amnésia de N. A. fosse menos grave do que a de H. M., o tipo de amnésia era muito semelhante. A memória de curto prazo estava preservada, assim como recordações relacionadas a memórias antigas e inteligência em geral. Juntamente com a dificuldade em formar novas memórias declarativas, ele apresentava amnésia retrógrada para os 2 anos que precederam o acidente que produziu a amnésia. As semelhanças nos efeitos de lesões temporais mediais e do diencefalo sugerem que essas áreas interconectadas sejam parte de um sistema que participa de uma função comum, a de consolidação da memória.

Outras evidências para um papel do diencefalo na memória vêm de estudos da síndrome de Korsakoff. Normalmente

resultado de alcoolismo crônico, a **síndrome de Korsakoff** caracteriza-se por confusão, confabulações, prejuízos graves de memória e apatia. Como resultado de uma subnutrição, alcoolistas podem desenvolver deficiência de tiamina, que pode levar a sintomas como movimentos anormais dos olhos, perda da coordenação e tremores. Essa condição pode ser tratada com suplementação de tiamina. Se não for tratada, contudo, a deficiência de tiamina pode levar à lesão estrutural do encéfalo, o que produz a síndrome de Korsakoff. Embora nem todos os casos de síndrome de Korsakoff estejam associados a lesões nas mesmas partes do encéfalo, geralmente são encontradas lesões no tálamo dorsomedial e nos corpos mamilares.

Além de amnésia anterógrada, a síndrome de Korsakoff pode envolver amnésia retrógrada mais grave do que aquela observada em N. A. e H. M. Não há uma forte correlação entre a gravidade da amnésia anterógrada e da amnésia retrógrada na síndrome de Korsakoff. Isso é consistente com os demais estudos de amnésia que discutimos, sugerindo que os mecanismos envolvidos na consolidação (prejudicados na amnésia anterógrada) são bastante diferentes dos processos utilizados para a evocação de memórias (prejudicados na amnésia retrógrada). Com base em um pequeno número de casos como o de N. A., os pesquisadores suspeitam que a amnésia anterógrada associada a lesões diencefálicas resulta de danos no tálamo e nos corpos mamilares. Embora não esteja claro exatamente qual lesão seja a responsável pela amnésia retrógrada exibida por pacientes de Korsakoff, estes apresentam, por vezes, além das lesões diencefálicas, lesões no cerebelo, no tronco encefálico e no neocórtex.

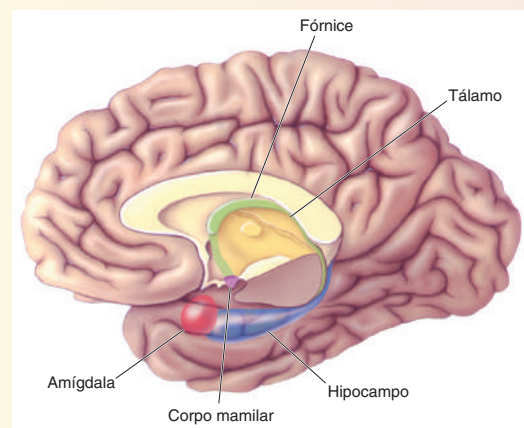


Figura A
Estruturas encefálicas da linha média envolvidas na memória. As estruturas do lobo temporal, incluindo o hipocampo, a amígdala e o córtex inferotemporal, projetam-se ao tálamo e ao hipotálamo, incluindo os corpos mamilares, no diencefalo.

Funções do Sistema Hipocampal Relacionadas com a Memória

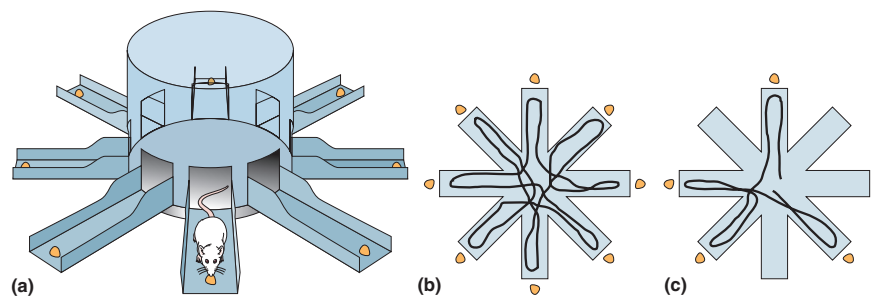
Formação, retenção e evocação da memória envolvem um sistema de áreas interconectadas no encéfalo. Evidências consideráveis apontam para a importância do lobo temporal medial para a memória declarativa, e dentro dessa região do encéfalo, o hipocampo recebeu a maior atenção. Não é simples, porém, determinar precisamente o que o hipocampo faz, uma vez que ele está envolvido em várias funções relacionadas à memória, em múltiplas escalas de tempo. Para evitar desperdiçar tempo nessa discussão, manteremos em mente alguns pontos básicos. Primeiro, o hipocampo parece ter um papel crítico em unir a informação sensorial na consolidação da memória. Segundo, uma série de pesquisas, principalmente em roedores, mostrou que o hipocampo é essencial para a memória espacial da localização de objetos de significado para o comportamento. Essa pode ser uma das funções especializadas do hipocampo, ou pode ser um exemplo da ligação da informação sensorial. Por fim, o hipocampo está envolvido no armazenamento de memórias durante um certo tempo, embora a duração desse tempo seja algo controverso.

Os Efeitos de Lesões no Hipocampo em Ratos. Os roedores têm sido importantes na elucidação das funções do hipocampo na memória. Em um tipo de experimento, ratos foram treinados para obter um alimento em um *labirinto radial*, um aparato imaginado por David Olton e colaboradores, da Universidade Johns Hopkins. Esse aparato consiste em braços, ou corredores, que se irradiam de uma plataforma central (Figura 24.19a). Quando um rato normal é colocado nesse labirinto, ele o explora até descobrir o alimento no final de cada braço. Com a prática, o rato torna-se eficiente em encontrar todo o alimento, cruzando a extensão de cada braço do labirinto apenas uma vez (Figura 24.19b). Para cruzar todo o labirinto sem entrar duas vezes no mesmo braço, o rato utiliza dicas visuais ou outras que se situem ao redor do labirinto para lembrar onde ele já esteve. Presume-se que o tipo de memória utilizado para reter informação acerca de quais braços já foram visitados seja a memória de trabalho.

Se o hipocampo é destruído antes de o rato ser colocado no labirinto, o desempenho do animal será distinto do comportamento normal de um modo interessante. De certa maneira, os ratos com lesões parecem normais; eles aprendem a percorrer os corredores do labirinto e a comer o alimento colocado no final de cada braço. Diferentemente dos animais normais, porém, esses ratos nunca aprendem a o fazer de maneira eficiente. Os ratos com lesões hipocampais percorrem os mesmos corredores mais de uma vez, apenas para não mais encontrar alimento (pois foi consumido da primeira vez), e deixam inexplorados, por um período anormalmente longo, os outros braços que contêm alimento. Parece que os ratos podem aprender a tarefa, no sentido de que eles percorrem os corredores em busca de alimento (memória procedural). Contudo, eles não parecem ser capazes de lembrar quais braços eles já visitaram.

► FIGURA 24.19

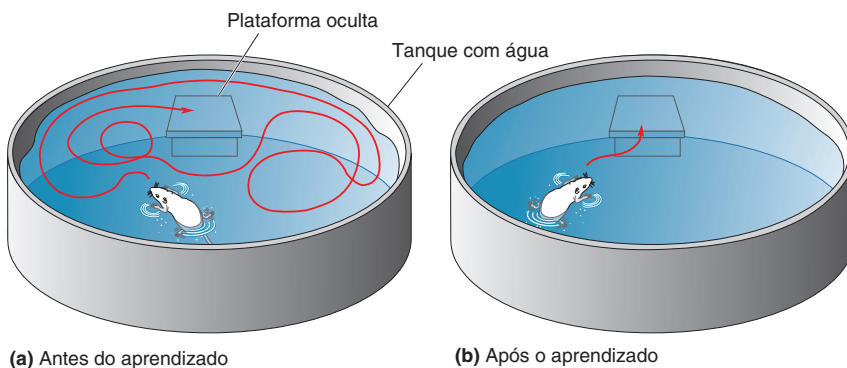
Seguindo um rato através de um labirinto radial. (a) Um labirinto radial de oito braços. (b) A trajetória de um rato através de um labirinto no qual todos os braços contêm alimento. (c) Se o rato aprende que quatro dos oito braços nunca contêm alimento, ele irá ignorá-los e seguirá uma trajetória que inclui apenas aqueles braços que contêm alimento. (Fonte: partes b e c adaptadas de Cohen e Eichenbaum, 1993, Fig. 7.4.)



Uma variação do experimento do labirinto radial ilustra uma importante sutileza no tipo de déficit produzido pela destruição do hipocampo. Em vez de o alimento ser colocado na extremidade de cada braço, ele é colocado apenas nas extremidades de alguns dos braços e nunca nos demais. Após um pouco de exercício, um rato normal aprende a evitar percorrer os braços que não contêm alimento (Figura 24.19c). Ao mesmo tempo, o rato aprende a conseguir o alimento nos demais braços de forma eficiente, isto é, entrando em cada braço apenas uma vez. Como se comportam os ratos com lesões hipocámpais nessa tarefa? É interessante que, exatamente como os animais normais, eles são capazes de aprender a evitar os braços que nunca contêm alimento. Contudo, são incapazes de conseguir o alimento dos demais braços sem perderem tempo entrando mais de uma vez nos mesmos braços. Como podemos argumentar que a lesão prejudica a capacidade de aprender a localização dos braços que já foram visitados, embora o animal possa aprender a evitar os braços que nunca contiveram alimento? Evidentemente, a chave para interpretar esses achados é que a informação acerca dos braços onde não há alimento é sempre a mesma cada vez que o rato entra no labirinto (i.e., os braços onde não há alimento são memorizados como parte do “procedimento”), ao passo que a informação acerca de quais braços o rato já visitou requer memória de trabalho e varia de uma tentativa para a seguinte.

Memória Espacial, Células de Lugar e Células de Grade. Diversas linhas de evidências sugerem que o hipocampo seja especialmente importante para a memória espacial. O **labirinto aquático de Morris**, um teste usado frequentemente para testar a memória espacial em ratos, foi delineado por Richard Morris, da Universidade de Edimburgo. Nesse teste, um rato é colocado em um tanque preenchido com uma solução leitosa (Figura 24.20). Submersa logo abaixo da superfície em determinada localização há uma pequena plataforma, que permite que o rato escape da água. Um rato colocado na água pela primeira vez nadará ao redor do tanque, até encontrar acidentalmente a plataforma escondida, e então ele subirá nela. Os ratos normais aprendem rapidamente a localização espacial da plataforma e, em tentativas subsequentes, não perderão tempo e nadarão diretamente para ela. Além disso, uma vez que descubram o que devem buscar, os ratos colocados em um labirinto com a plataforma em um local diferente aprenderão a tarefa muito mais rapidamente. Os ratos com lesões bilaterais no hipocampo, entretanto, parecem nunca compreender a tarefa ou lembrar a localização da plataforma.

Quais propriedades dos neurônios hipocámpais ajudam os animais em sua navegação e memória espacial? Em uma série fascinante de experimentos iniciados nos primeiros anos da década de 1970, John O’Keefe e colaboradores, no Centro Universitário de Londres, mostraram que muitos neurônios



◀ FIGURA 24.20

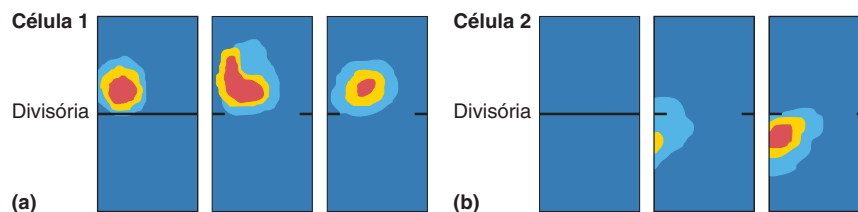
O labirinto aquático de Morris.

(a) A trajetória que um rato pode percorrer para encontrar uma plataforma oculta quando é colocado no tanque pela primeira vez. (b) Após repetidas tentativas, o rato já sabe onde a plataforma está localizada, e nada diretamente até ela.

► FIGURA 24.21

Células de lugar no hipocampo.

Um rato explora uma pequena caixa por 10 minutos (painéis à esquerda). Uma divisória no meio da caixa é, então, removida, de forma que o rato pode explorar uma área maior (painéis ao centro e à direita). **(a)** O código de cores indica a região, na caixa, onde uma célula de lugar hipocampal responde: vermelho, resposta intensa; amarelo, resposta moderada; azul, ausência de resposta. Essa célula tem um campo de lugar na caixa superior menor; quando a divisória é removida, esse campo permanece na mesma posição. **(b)** Nesse caso, um eletrodo está próximo a uma célula no hipocampo que não responde quando o animal está na caixa superior menor (à esquerda). Nos primeiros 10 minutos após a divisória ser removida, a célula também não responde (centro). Entretanto, após outros 10 minutos, um campo de lugar desenvolve-se na nova caixa maior (à direita). (Fonte: adaptada de Wilson e McNaughton, 1993, Fig. 2.)



no hipocampo respondem seletivamente apenas quando um rato está em uma determinada localização de seu ambiente. Suponha que temos um microeletrodo implantado no hipocampo de um rato enquanto ele se movimenta dentro de uma caixa grande. No início, a célula está quieta, mas quando o rato se move para o canto noroeste da caixa, ela começa a disparar. Quando ele sai daquele canto, os disparos cessam; quando ele volta, a célula começa a disparar novamente. A célula responde apenas quando o rato está naquela porção da caixa (Figura 24.21a). Essa localização, que evoca a maior resposta, é chamada de *campo de lugar* do neurônio. Tentou-se, então, registros de outra célula hipocampal, e ela também tem um campo de lugar, mas esta dispara apenas quando o animal vai para o centro da caixa. Por razões óbvias, esses neurônios são chamados de **células de lugar**.

Em certo sentido, esses campos de lugar se assemelham aos campos receptivos dos neurônios nos sistemas sensoriais. Por exemplo, a localização do campo de lugar está relacionada com o estímulo sensorial que chega, como, por exemplo, estímulos visuais do ambiente. Em nosso experimento com o rato na caixa, poderíamos pintar imagens sobre os quatro cantos, como uma estrela sobre o canto noroeste, um triângulo sobre o canto sudeste, e assim por diante. Considere uma célula que responde somente quando o rato está no canto noroeste da caixa, próximo à estrela pintada. Suponha que removemos o rato da caixa e coloquemos uma venda sobre seus olhos. Então, secretamente, giramos a caixa em 180°, de modo que agora o canto noroeste tem o triângulo, e o canto sudeste, a estrela. Como responderá a célula que estávamos estudando anteriormente? Responderá quando o animal estiver no canto noroeste ou quando estiver no canto onde está situada a estrela (o canto sudeste)? Colocamos o rato de volta na caixa e retiramos a venda. Ele começa a explorar, e o neurônio torna-se ativo quando o rato vai para o canto próximo à estrela. Isso demonstra que, pelo menos em algumas condições, a resposta baseia-se em estímulos visuais.

Enquanto as células de lugar se assemelham, de certa forma, aos campos receptivos, há também diferenças importantes. Por exemplo, uma vez que o animal esteja familiarizado com a caixa com imagens pintadas em cada canto, um determinado neurônio continua a disparar quando o rato vai para o canto noroeste, mesmo se apagarmos as luzes, de forma que o animal não pode ver os sinais de localização. Evidentemente, as respostas das células de lugar estão relacionadas a onde o animal *pensa* que está. Se há dicas visuais óbvias (como a estrela e o triângulo), os campos de lugar serão baseados nessas dicas. Caso não haja dicas, como, por exemplo, se as luzes estiverem apagadas, as células de lugar ainda assim apresentarão especificidade de localização, desde que o animal tenha tido tempo suficiente para explorar o ambiente e desenvolver um sentido de onde ele está.

O desempenho no labirinto radial, discutido anteriormente, poderia utilizar essas células de lugar, que codificam localização. De especial importância nesse sentido é o achado de que os campos de lugar são dinâmicos. Por exemplo, se a caixa em que o animal está é ampliada ao longo de um eixo, os campos de lugar se ampliarão na mesma direção. Em outra manipulação desses experimentos,

deixamos um rato inicialmente explorar uma caixa pequena e determinamos os campos de lugar de diversas células. Abrimos, então, um buraco em um dos lados da caixa, de forma que agora o animal pode explorar uma área maior. Inicialmente, não há campos de lugar fora da caixa menor, porém, após o rato ter explorado seu novo ambiente expandido, algumas células desenvolverão campos de lugar fora da caixa menor (Figura 24.21b). Essas células parecem *aprender*, no sentido de que elas alteram seus campos receptivos para se adequar a necessidades comportamentais no novo ambiente, maior. É fácil imaginar como esses tipos de células poderiam estar envolvidas em lembrar braços já visitados no labirinto radial, exatamente como você poderia retornar de uma longa caminhada seguindo marcas que deixou quando primeiro caminhou por um bosque. Se as células de lugar hipocampais estão envolvidas em como percorrer o labirinto, faz sentido que o desempenho seja prejudicado pela destruição do hipocampo.

Não sabemos se existem ou não células de lugar no encéfalo humano. Estudos utilizando tomografia por emissão de pósitrons (TEP), no entanto, mostram que o hipocampo humano é ativado por situações que envolvam navegação virtual ou imaginária através do ambiente. Em um experimento, os participantes foram posicionados em um aparelho de TEP enquanto jogavam um jogo em vídeo. No jogo, eles podiam navegar em uma cidade virtual utilizando botões para movimentar-se para a frente ou para trás e para girar (Figura 24.22a). Após aprenderem a circular na cidade virtual, a atividade encefálica foi registrada enquanto navegavam a partir de um ponto inicial arbitrário para um determinado destino. Em uma condição-controle, os participantes moviam-se através do ambiente virtual a partir das mesmas localizações iniciais, mas setas na cidade sempre apontavam para a direção correta. Nesta condição, eles não precisavam pensar acerca de como navegar.

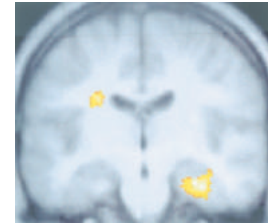
A Figura 24.22b mostra as diferenças na atividade cerebral entre a condição de navegação e a condição-controle, com setas direcionais. Quando a pessoa devia navegar no ambiente, havia uma maior ativação do hipocampo direito e do caudado esquerdo. A assimetria na ativação dos hemisférios direito e esquerdo é uma observação interessante e frequente, mas nosso objetivo principal aqui é observar que o hipocampo está especialmente ativo nessa tarefa de navegação espacial com seres humanos, assim como ocorre com ratos. Acredita-se que a ativação do caudado esteja refletindo o planejamento dos movimentos.

O hipocampo também foi estudado em motoristas de taxis em Londres, que deviam saber as localizações de inúmeros pontos da cidade e em torno de 25 mil ruas para passar em exames rigorosos para conseguir uma licença. Um estudo mostrou que, em comparação a um grupo-controle, os motoristas de táxi possuem um hipocampo posterior maior e um hipocampo anterior menor. O tamanho do hipocampo posterior também parece se correlacionar com o tempo de experiência do sujeito como motorista de táxi.

Se o hipocampo humano é utilizado para a navegação espacial, as lesões hipocampais prejudicam a navegação? Um caso interessante é o de um homem conhecido como T. T., que sofreu lesão hipocampal bilateral devida a uma encefalite após uma carreira de quase 40 anos como motorista de táxi em Londres. Após a lesão, T. T. era muito bom em reconhecer marcos característicos da cidade e sua planta topográfica. Uma simulação em realidade virtual para dirigir em Londres foi utilizada para testar suas habilidades de navegação. Os pesquisadores descobriram que, algumas vezes, T. T. podia “dirigir” de maneira eficiente de um ponto a outra na cidade, enquanto outras vezes ele se desviava da rota ideal. Eles descobriram que T. T. era eficiente na tarefa quando podia fazer uso de ruas importantes, mas se perdia quando era necessário utilizar ruas menores, como se tivesse perdido o conhecimento detalhado que anteriormente



(a)



(b)

▲ FIGURA 24.22

Atividade no encéfalo humano relacionada com a navegação espacial.

(a) Uma cidade virtual é mostrada em um monitor de computador, e os participantes em uma máquina de TEP usam botões para navegar no ambiente virtual. (b) Foi observado um aumento na atividade nervosa, associado à navegação espacial, no hipocampo direito e no caudado esquerdo (em amarelo). (Fonte: Maguire et al., 1998, Fig. 1.)

tinha da topografia da cidade. Os estudos de seres humanos para verificar navegação no espaço por meio de jogos em vídeos ou nas ruas de Londres sugerem que o hipocampo humano é importante para a memória espacial, um achado remanescente dos experimentos de lesões em ratos.

Além das células de lugar hipocampais, registros em roedores têm identificado neurônios no córtex entorrinal, chamados de **células de grade**. Essas células, descobertas por Edvard e May-Britt Moser e colaboradores, na Universidade de Ciência e Tecnologia da Noruega (Quadro 24.3), também apresentam seletividade espacial. Diferentemente das células de lugar, contudo, as células de grade respondem quando o animal está em múltiplas localizações, formando uma grade hexagonal (Figura 24.23). As células em diferentes partes do córtex entorrinal diferem quanto ao espaçamento entre os “pontos quentes” na grade, mas a grade de sensibilidade para cada célula cobre a totalidade do ambiente no qual o roedor está.



QUADRO 24.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Como o Cérebro Fabrica Mapas

por Edvard e May-Britt Moser



Nós dois crescemos em ilhas remotas para fora da costa oeste da Noruega, cerca de 320 km ao norte de Bergen. Esse lugar não era exatamente um centro de ebulição acadêmica ou competição intelectual. Ainda assim, nossos interesses científicos foram nutridos por pais que não haviam tido a oportunidade de terem, eles próprios, acesso ao ensino superior. Frequentamos o mesmo colégio, mas não chegamos a nos conhecer de fato até nos encontrarmos novamente na Universidade de Oslo, na década de 1980.

Sem um plano claro de carreira e com diferentes formações científicas, nos encontramos em uma disciplina do curso de graduação em Psicologia. A Psicologia inflamou e reforçou nossa fascinação pelo encéfalo, e decidimos juntos aprender mais acerca das bases neurais do comportamento. A Universidade não dispunha de um conjunto de disciplinas em Neurociências na época, mas Carl-Erik Grenness, que nos ministrou uma disciplina de análise comportamental, contou-nos do trabalho pioneiro acerca das relações entre encéfalo e comportamento que estava sendo feito então. Ele também nos deu uma cópia de um número especial acerca do encéfalo publicado na revista *Scientific American*, em 1979. Enquanto vagávamos no deserto, isso foi como o maná dos céus. Esse número da revista transmitia o entusiasmo que permeava esse campo de estudo e nos atraiu fortemente para essa ciência que evoluía rapidamente. Entre os avanços revistos estava a demonstração de Kandel dos mecanismos sinápticos da memória na *Aplysia californica* e a caracterização, por Hubel e Wiesel, do mecanismo para análise de características no córtex visual.

Grenness nos enviou para Terje Sagvolden, na época o único psicólogo da Universidade com projetos de pesquisa em Neurociências. Trabalhamos nos mecanismos neuroquímicos do déficit de atenção durante dois anos, em paralelo com estudos em psicologia, e aprendemos as bases do comportamento animal e do desenho experimental. Isso desencadeou nosso interesse no aprendizado em animais, o

que nos levou a visitar Per Andersen, o grande neurofisiologista da Noruega. Conversamos com ele por horas, tentando persuadi-lo a nos orientar na pós-graduação. Ele realmente não conseguiu nos fazer sair de seu gabinete, e não aceitamos uma negativa como resposta. No final, ele cedeu à nossa combinação de curiosidade furiosa e determinação inabalável e nos aceitou como orientandos.

Per Andersen tornou-se nosso orientador no doutorado e nos introduziu nos mistérios do encéfalo. Aprendemos a focar em questões básicas com implicações amplas. Por meio dele, entramos em contato com Richard Morris, da Universidade de Edimburgo, e John O'Keefe, do Centro Universitário de Londres. Richard e John foram os melhores mentores que poderíamos ter tido. Eles nos guiaram pelos mistérios na intersecção entre comportamento e neurociências. Durante nossos estudos, visitamos Richard diversas vezes, para participar em trabalhos acerca das funções do hipocampo e o papel da potenciação de longo prazo hipocampal na formação da memória. Após concluirmos nossos doutorados, em 1995, passamos alguns meses muito recompensadores com John para aprender a fazer registros de células de lugar no hipocampo. Essa foi, provavelmente, a mais intensa experiência de aprendizado de nossas vidas. Então, em 1996, fomos quase emboscados com uma oferta de emprego em Trondheim. Não poderíamos nos mudar para lá se apenas um de nós tivesse um emprego, de modo que negociamos dois empregos e o equipamento para iniciar um novo laboratório. Começamos nosso laboratório literalmente em um abrigo antibombas no subsolo da Universidade. Nossos poucos meses de experiência no pós-doutorado haviam sido breves, porém, com um decente pacote inicial para começar o laboratório, tínhamos agora a oportunidade de combinar o que havíamos aprendido sobre comportamento animal e neurofisiologia, realizando o que havíamos sonhado desde o início da década de 1980. Começamos registrando a atividade de células no hipocampo

Um experimento recente sugere que também possa haver células de grade no córtex entorrinal humano. Se você imaginar traçar linhas através dos centros dos “pontos quentes” das células de grade na Figura 24.23, observará que, ao longo de alguns eixos, você pode conectar muitos desses sítios quentes, como as linhas diagonais da parte inferior à esquerda para a parte superior à direita. Se a linha desenhada é, então, girada no sentido dos ponteiros do relógio, haverá uma variação periódica no número de sítios quentes conectados. Isso sugere que, se um rato ou ser humano caminhar em várias direções, as células de grade seriam ativadas mais frequentemente e haveria maior atividade geral no córtex entorrinal em certas direções do que em outras. Essa ideia foi testada por Christian Doeller, Caswell Barry e Neil Burgess, do Centro Universitário de Londres, fazendo os participantes humanos navegarem em um jogo de realidade virtual enquanto imagens da atividade encefálica eram registradas usando IRMf. Os registros feitos nesse experimento mostraram uma variação sinusoidal

isoladamente, com eletrodos implantados nos encéfalos de ratos enquanto eles percorriam uma caixa escura quadrada.

Nosso trabalho inicial em Trondheim foi duro, porém prazeroso. Não havia biotério para os animais, não havia simpósios, não havia técnicos. Fazíamos nós mesmos todo o trabalho; limpávamos as gaiolas dos ratos, trocávamos a maravalha das caixas, fatiávamos os encéfalos e consertávamos os cabos elétricos. Começando da base, tivemos a oportunidade de modelar o laboratório exatamente como o queríamos.

Quando iniciamos, recebemos um auxílio financeiro da Comissão Europeia para coordenar um consórcio de sete grupos que tinham coletivamente o objetivo de realizar um dos primeiros estudos integrados de redes neurais para a memória hippocampal. No final da década de 1990, esse era um território virgem. Um dos objetivos era determinar como era computado o código de posição no hipocampo. Sabe-se, desde os estudos de John O’Keefe de 1971, que o hipocampo tem células de lugar que disparam se, e apenas se, um animal está em determinado local. O que não estava claro, porém, era se esses sinais de lugar se originavam no próprio hipocampo ou se vinham de outra estrutura. Para responder a essa questão, fizemos lesões intra-hipocampais que desconectavam a saída do circuito – CA1 – dos estágios anteriores. Para nossa surpresa, isso não aboliu a codificação de lugar em CA1. Tivemos então de considerar a ideia de que o sinal espacial poderia se originar de outro sítio, provavelmente do córtex circundante, através de conexões que circundavam o circuito para-hipocampal. O candidato mais provável era o córtex entorrinal, uma região cortical com importantes conexões diretas com a área CA1 do hipocampo.

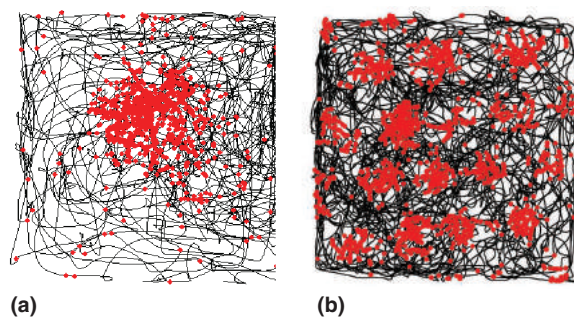
Começamos a fazer registros nessa região, com a ajuda inestimável de Menno Witter, um neuroanatomista que estava então trabalhando na Universidade Livre, de Amsterdam, mas que, posteriormente, mudou-se para tornar-se parte do Instituto Kavli, em Trondheim. Na época, Witter já havia elucidado boa parte da conectividade entre o córtex entorrinal e o hipocampo e nos ajudou na delicada tarefa de direcionar os eletrodos para o sítio correto. Em 2002, nosso grupo de pesquisa havia crescido, e agora tínhamos uma equipe extraordinária de estudantes trabalhando conosco lado a lado, no laboratório e no computador.

Algumas vezes, as descobertas científicas são retratadas como momentos “Eureca”, quando o pesquisador subitamente compreende o significado daquilo que ele ou ela encontrou. Em nosso caso, não foi bem assim: não percebemos imediatamente que as células cuja atividade estávamos registrando eram células de grade. No início, observamos que muitas células entorrinais apresentavam potenciais de ação cada vez que um rato ia para determinado local, como as células de lugar no hipocampo. Contudo, cada uma dessas células apresentava múltiplos locais de disparo. Após vermos as localizações de disparo em ambientes suficientemente grandes, ficamos convencidos de que essas localizações formavam um padrão com regularidade peculiar – uma grade hexagonal – de modo bastante semelhante ao arranjo das peças em um tabuleiro de damas chinesas. Cada célula disparava desse modo, com localizações reais de disparo que diferiam de uma célula para outra. As células eram organizadas topograficamente no sentido de que o tamanho dos campos da grade e a distância entre eles aumentava de dorsal para ventral. Além disso, as células mantinham relações de disparo de um para outro ambiente, sugerindo que estávamos descobrindo um tipo de mapa espacial universal, um mapa cujo padrão de atividade, de várias maneiras, desconsiderava os detalhes finos do ambiente. Com sua estrita regularidade, as células apresentavam a métrica de um mapa espacial, que não havia sido encontrado no hipocampo.

Essas descobertas foram publicadas em uma série de artigos que iniciou em 2004, apenas dois anos após termos publicado o estudo da desconexão do hipocampo. O próprio padrão da grade foi publicado em 2005. Desde então, continuamos a estudar como as células de grade funcionam, como são geradas e como interagem com outros tipos celulares espaciais. Ainda há muito para se descobrir. As células de grade nos ajudaram a entender melhor a representação neural do espaço, mas também forneceram uma janela por onde podemos vislumbrar o funcionamento mais interno do encéfalo. Talvez a coisa mais fascinante seja que o padrão hexagonal é gerado pelo próprio córtex. Não há um padrão de grade no mundo externo, ele é construído pelo próprio encéfalo. Uma vez que o padrão é tão confiável e regular, ele pode nos colocar na trilha para a compreensão das computações fundamentais do córtex.

► FIGURA 24.23

Uma célula de lugar e uma célula de grade de rato. As linhas escuras mostram o caminho que um rato fez através de um campo quadrado fechado. Os pontos vermelhos indicam as localizações do rato que estavam associadas com atividade neural. **(a)** Uma célula de lugar no hipocampo responde quando o rato está em determinada região do aparato. Este é o campo de lugar da célula. **(b)** Uma célula de grade no córtex entorrinal está ativa quando o rato está em múltiplas localizações, que formam um padrão em grade. (Fonte: Moser et al., 2008, Fig. 1.)



no tamanho do sinal do IRMf obtido do córtex entorrinal quando os participantes navegavam em diferentes direções ao redor do relógio. Isso implica na presença, em seres humanos, de células de grade humanas que possuem seus pontos quentes alinhados de forma similar no espaço.

Lembre-se que o córtex entorrinal projeta eferências para o hipocampo. Modelos sugerem que os campos de lugar do hipocampo possam resultar do somatório de aferências originárias das células de grade. O campo de lugar único de um neurônio hipocampal seria a localização na qual se alinham as localizações da grade de múltiplos sinais de entrada provindos de células de grade. Como as células de lugar, as células de grade continuam a disparar quando o animal está nas mesmas localizações da grade, mesmo quando as luzes estão apagadas. Isso sugere que, mais que simplesmente um campo receptivo sensorial, a resposta da célula baseia-se em onde o animal pensa que está. Em conjunto, células de lugar, células de grade e outros neurônios do sistema hipocampal que mostram sensibilidade para a direção da cabeça produzem uma hipótese convincente de que essa região encefálica é altamente especializada na navegação espacial.

Funções Hipocampais Além da Memória Espacial. Até aqui, nossa discussão a respeito do hipocampo pode passar a ideia de que seu papel é definido com facilidade. Primeiro, vimos que o desempenho no labirinto radial, que requer memória das localizações dos braços já explorados, é prejudicado por lesões no hipocampo. Segundo, as respostas das células de lugar no hipocampo, consideradas em conjunto com as células de grade no córtex entorrinal, sugerem que esses neurônios são especializados para a memória de localização. Isso é consistente com a **teoria do mapa cognitivo**, proposta por O'Keefe e seu colega Lynn Nadel, que estabelece que o hipocampo é especializado para a criação de um mapa espacial do ambiente. Em certo sentido, é indiscutível que o hipocampo, pelo menos em ratos, parece desempenhar um papel importante na memória espacial.

Outros argumentam, contudo, que esta não é a única, ou a melhor, descrição do que faz o hipocampo. Em seus estudos originais utilizando o labirinto radial, Olton descreveu o resultado de lesões hipocampais como uma deficiência na memória de trabalho. Os ratos não eram capazes de reter a informação adquirida recentemente a respeito de braços já explorados. Dessa forma, a memória de trabalho pode ser um aspecto da função hipocampal. Isso explicaria por que os ratos com lesões podem evitar percorrer braços que nunca contiveram alimento, mas ainda assim não lembram quais braços foram recentemente visitados. É de se presumir que, após o treino, a informação sobre os braços que não contêm alimento é armazenada na memória de longo prazo, mas a memória de trabalho ainda é necessária para evitar os braços dos quais o alimento recém tenha sido retirado.

Ainda, outras teorias são propostas com base em observações de que o hipocampo integra ou associa sinais de entrada sensoriais de significado comportamental. Por exemplo, enquanto lê este livro, você pode formar memórias relacionando múltiplas coisas: fatos específicos, ilustrações que você viu, passagens

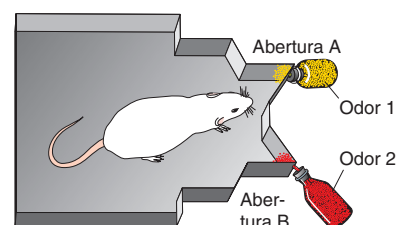
interessantes, o arranjo do material na página e informações acerca de sons ou eventos que acontecem ao seu redor enquanto lê. Talvez você já tenha tentado encontrar uma passagem em um livro procurando por uma página com determinada característica. Outro exemplo comum é o da lembrança de algo (como a canção-tema de um antigo programa de televisão) que “traz de volta” uma avalanche de fatos relacionados (os personagens do programa, sua sala de TV em casa, os amigos com quem você assistia tal programa, e assim por diante). A interconexão é uma característica-chave para o armazenamento da memória declarativa.

A discriminação de odores fornece um exemplo do envolvimento do hipocampo em tarefas que não são baseadas inteiramente na memória espacial. Em uma dessas tarefas, a gaiola de um rato tinha duas aberturas nas quais o rato percebia dois odores distintos (Figura 24.24). Para cada par de odores, o animal era treinado para ir em direção à abertura que liberava um dos odores e a evitar a outra abertura. Os pesquisadores descobriram que alguns neurônios no hipocampo se tornam seletivamente responsivos a certos pares de odores. Além disso, os neurônios apresentavam especificidade quanto a qual odor estava em cada abertura – eles respondiam fortemente com o odor 1 na abertura A e o odor 2 na abertura B, mas não com os odores trocados para as aberturas contrárias. Isso indica que a resposta dos neurônios hipocámpais relaciona odores específicos, suas localizações espaciais e se são apresentados separadamente ou em conjunto. Também foi demonstrado que lesões no hipocampo produzem déficits nessa tarefa de discriminação.

Resumiremos os diversos estudos que discutimos sobre o hipocampo. Primeiro, as pesquisas, desde o tempo de H. M., indicam que o hipocampo é crítico para a consolidação da memória de fatos e eventos. Fortes evidências sugerem que, em roedores e em pessoas, o hipocampo seja especialmente importante para a memória espacial. Em registros de neurônios hipocámpais humanos, às vezes se encontra surpreendente seletividade para pessoas ou objetos que nos são familiares. Por fim, as células hipocámpais parecem formar associações entre estímulos sensoriais, mesmo quando a informação não é espacial. Uma característica que permeia esses vários estudos é que o hipocampo une diferentes experiências. Ele recebe um enorme espectro de aferências sensoriais e pode construir novas memórias pela integração de uma variedade de experiências sensoriais associadas a um evento (p. ex., o tema musical de um programa de televisão é integrado com memórias de pessoas e lugares). O hipocampo pode também ser essencial para construir ou tornar mais nítidas as memórias pela conexão de novos sinais de entrada sensoriais com o conhecimento pré-existente. Foi sugerido que os sinais que chegam das células de grade no córtex entorrinal fornecem para o hipocampo a informação de “onde”, ao passo que as outras aferências contêm informação acerca de “o quê”. As associações neurais construídas e então consolidadas no hipocampo poderiam efetivamente estabelecer memórias para “o que acontece onde”.

Consolidando Memórias e Retendo Engramas

Há evidências convincentes de que a formação da memória declarativa envolve um sistema de estruturas encefálicas interconectadas que recebe informação sensorial, faz associações entre informações relacionadas, consolida informação aprendida e armazena engramas para posterior evocação. Os componentes desse sistema incluem o hipocampo, as áreas corticais próximas ao hipocampo, o diencefalo, o neocórtex e outras áreas. As questões que queremos considerar agora se referem à precisão temporal dessas coisas. Quando e onde são armazenadas as memórias em sua forma permanente? Quanto tempo demora para as memórias se tornarem “permanentes”? Os engramas mudam de localização ao longo do tempo? Podem experiências subsequentes alterar, tornar mais nítidas ou degradar as memórias?



▲ FIGURA 24.24

Um experimento de discriminação de odores utilizado para o estudo da memória relacional. Para várias combinações de odores, os ratos foram treinados para se moverem na direção de uma abertura por onde é emitido um odor e a evitar a outra abertura. (Fonte: adaptada de Eichenbaum et al., 1988, Fig. 1.)

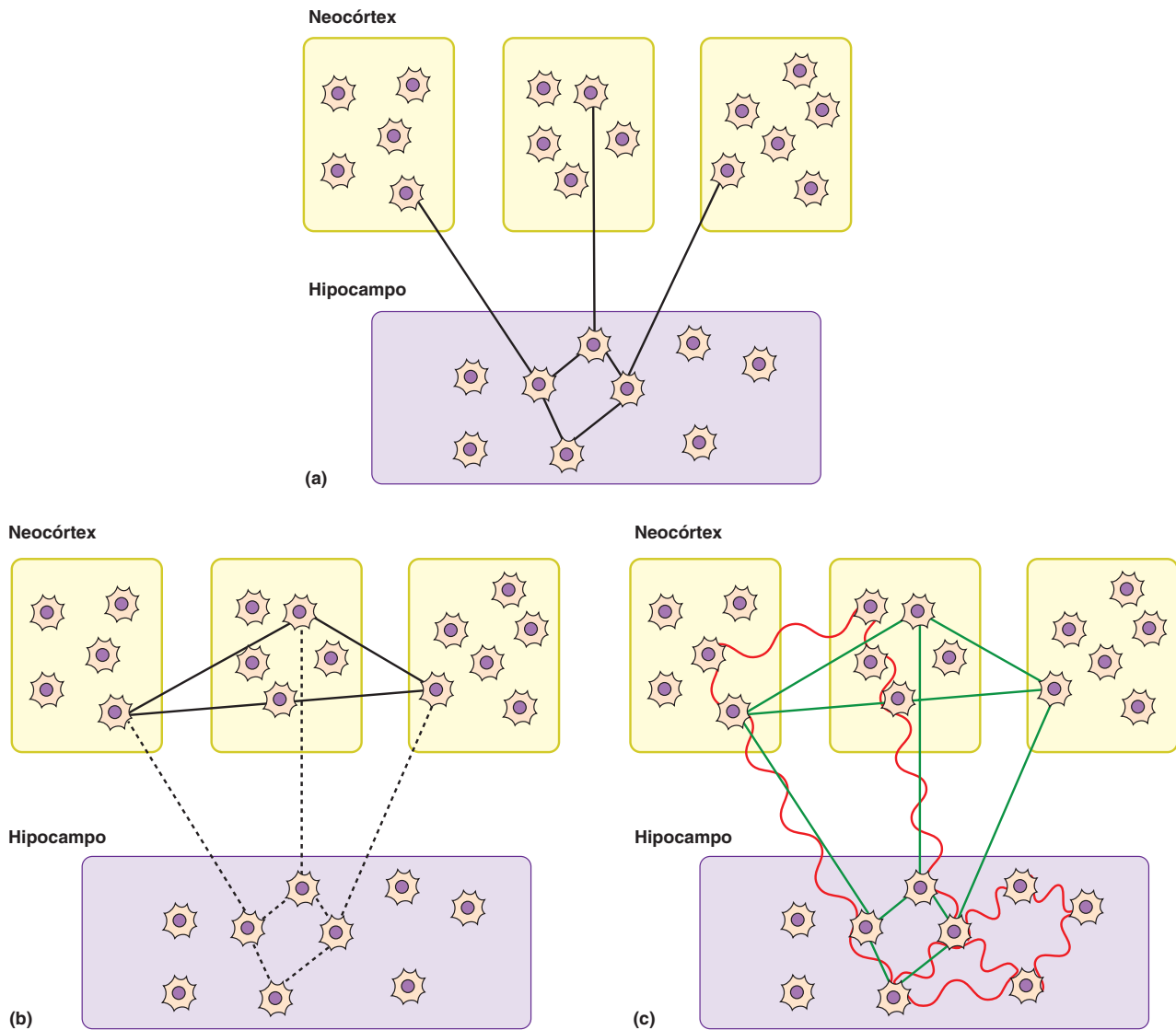
Modelo-Padrão e Modelo de Traços Múltiplos para a Consolidação.

Iniciando no tempo de H. M., desenvolveu-se uma visão acerca da consolidação e do armazenamento da memória que veio a ser chamada de **modelo-padrão para a consolidação da memória**. Nesse modelo, a informação chega através de áreas neocorticais associadas a sistemas sensoriais e é, então, enviada ao lobo temporal medial para processamento (sobretudo pelo sistema hipocampal). Como discutiremos em mais detalhes no Capítulo 25, as mudanças em sinapses criam um traço de memória por um processo que é, às vezes, denominado **consolidação sináptica** (Figura 24.25a). Após a consolidação sináptica, ou talvez em um período que se sobrepõe a esse fenômeno, ocorre a **consolidação sistêmica**, na qual os engramas se movem gradualmente ao longo do tempo para áreas distribuídas do neocórtex (Figura 24.25b). Os engramas são então armazenados de forma permanente em uma variedade de áreas neocorticais. Antes da consolidação sistêmica, a evocação da memória requer o hipocampo, porém, após a consolidação sistêmica ter se completado, o hipocampo não mais é necessário.

Muitas observações acerca da formação da memória são consistentes com o modelo-padrão, mas foram levantadas dúvidas quanto a ele fornecer a explicação mais acurada da consolidação. Um ponto-chave é a duração da amnésia retrógrada. Por exemplo, relatos iniciais da amnésia de H. M. reportavam que sua amnésia retrógrada se estendia para uns poucos anos anteriores à cirurgia. Uma interpretação dessa observação é que a consolidação sináptica se completa rapidamente, porém a consolidação sistêmica leva anos para se completar, e as memórias anteriores à cirurgia que H. M. perdeu eram aquelas ainda não completamente “prontas” (i.e., engramas ainda dependentes do hipocampo). Estudos posteriores examinaram a amnésia retrógrada de H. M. em mais detalhes e descobriram que ela se estendia por décadas. Talvez a consolidação sistêmica seja um processo muito lento, que demora décadas. Alguns cientistas, porém, têm se perguntado se isso teria sentido para uma espécie cujos indivíduos, não muito tempo atrás, viviam apenas poucas décadas. Como se essa questão não fosse uma fonte suficiente de confusão, devemos observar que estudos posteriores de H. M. sugerem que ele apresentava amnésia retrógrada para memórias episódicas de toda a sua vida. Isso implica que o hipocampo, talvez em conjunto com outras estruturas temporais mediais, possa estar envolvido com memórias da vida inteira.

Alternativas ao modelo-padrão foram propostas, mais notavelmente o **modelo de traços múltiplos da consolidação**, proposto por Lynn Nadel, da Universidade do Arizona, e Morris Moscovitch, da Universidade de Toronto. O modelo de múltiplos traços foi proposto como uma forma de evitar a necessidade de o processo de consolidação sistêmica durar décadas, algo que o modelo-padrão necessita para explicar a extensão da amnésia retrógrada. Se as lesões hipocampais prejudicam memórias episódicas de situações que ocorreram décadas ou uma vida inteira antes da ocorrência da lesão, talvez o hipocampo esteja sempre envolvido no armazenamento da memória. Em outras palavras, a consolidação sistêmica nem sempre repassa os engramas inteiramente para o neocórtex.

De acordo com essa teoria, os engramas estariam no neocórtex, mas mesmo memórias antigas também envolvem o hipocampo (Figura 24.25c). O termo “traços múltiplos” refere-se à forma como o modelo permite que a amnésia retrógrada resultante de lesões hipocampais seja, às vezes, gradativa no tempo. A hipótese é que cada vez que uma memória episódica é evocada, isso ocorre em um contexto diferente da experiência inicial, e a informação evocada combina-se com novas informações sensoriais para formar um novo traço de memória envolvendo o hipocampo e o neocórtex. Essa criação de múltiplos traços de memória presumivelmente dá à memória uma fundação mais sólida e facilita sua evocação. Uma vez que a evocação requer o hipocampo, a perda completa do hipocampo deveria causar amnésia retrógrada para todas as memórias



▲ FIGURA 24.25

Dois modelos de consolidação da memória. (a) Em ambos os modelos, modelo-padrão e modelo de traços múltiplos, a formação da memória é iniciada por mudanças sinápticas no hipocampo. Neste esquema, os neurônios hipocámpais interagem com neurônios em três áreas distribuídas do neocórtex. (b) No modelo-padrão, um traço temporário de memória é formado no hipocampo por meio da consolidação sináptica, e engramas desenvolvem-se posteriormente no neocórtex por meio da consolidação sistêmica. Com o tempo, a memória passa a depender mais de conexões no neocórtex (linhas contínuas) e menos do hipocampo (linhas tracejadas). (c) No modelo de traços múltiplos, os engramas para memórias episódicas sempre envolvem o hipocampo e o neocórtex (todas as linhas são contínuas). As linhas em vermelho e em verde indicam dois traços para a mesma memória, que foram formados em contextos sensoriais distintos.

episódicas, não importando quão antigas. Se houver uma lesão parcial, então as memórias que estão intactas seriam aquelas com múltiplos traços. Como memórias mais antigas teriam sido evocadas mais vezes que memórias recentes, elas teriam maior probabilidade de sobreviver a uma lesão hipocámpal, e isso originaria um gradiente temporal na amnésia retrógrada. É suficiente dizer que, atualmente, os especialistas discordam quanto às avaliações de gradientes na amnésia retrógrada e quanto à validade dos vários modelos de consolidação.

Reconsolidação. Em 1968, um artigo publicado por James Misanin, Ralph Miller e Donald Lewis, da Universidade Rutgers, fez a surpreendente constatação de que as memórias podem ser alteradas ou apagadas seletivamente, mesmo após terem sido consolidadas. Isso era inesperado do ponto de vista do modelo-padrão, pois as memórias deveriam ser sensíveis a perturbações, como o eletrochoque convulsivo, apenas antes de consolidar-se. Após a consolidação, as memórias deveriam ser estáveis e fixas. De fato, a variação do tempo entre uma experiência e o eletrochoque convulsivo tem sido empregada para medir quanto tempo é necessário para a consolidação. Em um experimento realizado por Misanin e colaboradores, os ratos foram treinados apresentando-se um som intenso seguido por um choque nas patas (não confundir esse choque nas patas com o eletrochoque convulsivo, que é aplicado à cabeça). Esse é um exemplo de condicionamento clássico, no qual o choque nas patas é o estímulo incondicionado (EI) e o som intenso é o estímulo condicionado (EC). Os ratos treinados posteriormente temerão receber um choque ao ouvirem o som. Após o som intenso, os ratos não condicionados bebem (lambendo) rapidamente de um tubo, ao passo que os animais treinados bebem muito mais lentamente, uma indicação de que temem o choque nas patas. Se um animal foi condicionado, mas recebeu um eletrochoque convulsivo logo após o treino, no dia seguinte ele lambeará do bebedouro rapidamente, como se nunca tivesse passado pelo condicionamento. Isso é uma evidência de amnésia retrógrada para o condicionamento. Se houver um período de retardo de 24 horas entre o condicionamento e o eletrochoque convulsivo, não haverá atenuação do medo. Aparentemente, após 24 horas, a memória de medo já foi consolidada e uma amnésia para o condicionamento não mais pode ser induzida pelo eletrochoque convulsivo.

No segundo dia de experimento, quando se presume já ter ocorrido a consolidação da memória de medo, alguns dos animais condicionados foram reexpostos ao som intenso, seguido, imediatamente após, pelo eletrochoque convulsivo. No terceiro dia de experimento, os ratos foram testados mais uma vez. De modo surpreendente, os ratos que haviam recebido a combinação ruído/eletrochoque no segundo dia beberam tanto quanto os ratos que haviam recebido o eletrochoque convulsivo no primeiro dia logo após o treino (i.e., os animais com amnésia que não temiam o ruído alto). Eles também beberam muito mais que os ratos que receberam um eletrochoque convulsivo no segundo dia, porém sem a presença do som intenso. O que esses resultados sugerem é que o som no segundo dia reativou a memória de medo, permitindo que a mesma fosse, então, destruída pelo eletrochoque convulsivo. Se a memória não for reativada (o animal que sofreu um eletrochoque convulsivo no segundo dia, mas sem reexposição ao som), então o eletrochoque convulsivo não terá efeito. A implicação desse estudo é muito importante, pois sugere que a reativação de uma memória a torna novamente sensível, de forma semelhante a como era quando recém-formada (antes da consolidação). Por esse motivo, esse efeito de reativação é chamado de **reconsolidação**.

Nos últimos anos, temos observado um interesse crescente na reconsolidação, que parece também se verificar na memória humana. O experimento original acerca da reconsolidação usando ratos envolvia condicionamento clássico, mas hoje observamos reconsolidação também em memórias episódicas em seres humanos. Em um experimento, estudantes universitários foram instruídos a memorizar 20 objetos (p. ex., balão, giz, esponja) que lhes eram mostrados um por vez e então colocados em uma cesta. Cada estudante designava cada um dos itens até lembrar-se de pelo menos 17 dos objetos da lista apresentada no dia 1. No dia seguinte, presumivelmente após a memória estar consolidada, alguns dos estudantes receberam um recordatório, quando lhes foi mostrada a cesta vazia e foi pedido que descrevessem o que havia ocorrido no dia anterior, sem designar os objetos. O objetivo era sutilmente reativar as memórias, possivelmente as tornando suscetíveis à reconsolidação. Um grupo-controle de estudantes não recebeu esse recordatório, ou seja, não foi submetido à reativação das memórias do

dia 1. Os grupos submetido e o não submetido ao recordatório passaram então por uma nova sessão, em que deveriam memorizar um segundo grupo de 20 objetos no dia 2. Por fim, no dia 3 do experimento, todos os participantes deveriam recordar os objetos do primeiro grupo, do dia 1 do estudo.

Em média, os participantes recordaram cerca de oito dos objetos do dia 1, independentemente de terem recebido o recordatório no dia 2. O achado interessante foi que os participantes que receberam o recordatório no dia 2 incluíram “acidentalmente” numerosos objetos do dia 2 em sua evocação (em média 5 objetos), enquanto essas intrusões raramente ocorreram em participantes que não haviam recebido o recordatório no dia 2. Com base nesse experimento e em diversas variações dele, se pode imaginar que o recordatório pode ter servido para reativar as memórias consolidadas do dia 1, tornando-as lábeis novamente. Essas memórias foram, então, reconsolidadas no dia 2, misturando erroneamente nova informação sensorial associada aos objetos do dia 2. Foi realizada uma variedade de experimentos que estudaram a possibilidade de reconsolidação em seres humanos, os quais mostraram até mesmo atividade hipocampal na condição de reativação. Evidentemente, quando evocamos uma memória, ela torna-se suscetível a mudanças e à reconsolidação. Esse achado fascinante tem profundas implicações não só no tratamento de patologias, como o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), associado a memórias desagradáveis, mas mesmo para a confiabilidade de nossas recordações normais (Quadro 24.4).

MEMÓRIA PROCEDURAL

Até aqui, estudamos os sistemas do encéfalo envolvidos na formação e na retenção de memórias declarativas, parcialmente porque informação declarativa é ao que normalmente nos referimos quando dizemos que lembramos de algo. Além disso, as bases neurais da memória não declarativa são complexas, porque seus diferentes subtipos parecem envolver diferentes estruturas encefálicas. Conforme indicado na Figura 24.1, acredita-se que diferentes estruturas do encéfalo estejam envolvidas em diferentes tipos de memória não declarativa. Como exemplo de memória não declarativa, consideraremos as evidências que indicam o envolvimento do estriado no aprendizado de hábitos e na memória procedural.

Lembre-se, do Capítulo 14, que os núcleos da base são importantes para o controle dos movimentos voluntários. Dois componentes dos núcleos da base são o núcleo caudado e o putame, que, juntos, formam o **estriado**. O estriado situa-se em uma localização-chave no circuito motor, recebendo aferentes dos córtices frontal e parietal e enviando eferentes aos núcleos talâmicos e às áreas corticais envolvidas no movimento. Diversas linhas de evidência em estudos com roedores e seres humanos sugerem que o estriado seja crítico para a memória procedural envolvida na formação de hábitos comportamentais.

O Estriado e a Memória Procedural em Roedores

A amnésia experimentada por H. M. era surpreendente, em parte porque ele era capaz de aprender novos hábitos, apesar de sua completa incapacidade de formar novas memórias declarativas. De fato, esse foi um dos motivos mais convincentes que nos levou a hipotetizar que a memória procedural utiliza outra circuitaria encefálica. No modelo de amnésia em macacos, vimos que a formação de novas memórias declarativas podia ser prejudicada por pequenas lesões no córtex rinal do lobo temporal medial. Essa lesão apresenta efeito relativamente pequeno na memória procedural, o que levanta uma questão óbvia: haverá lesões comparáveis que prejudiquem a memória procedural sem afetar a memória declarativa? Em roedores, as lesões no estriado produzem exatamente esse efeito.

Em um dos estudos, os ratos foram treinados em duas versões da tarefa de labirinto radial. A primeira era a versão-padrão, descrita acima, na qual o rato deve se mover de maneira tão eficiente quanto possível para conseguir o alimento



QUADRO 24.4 DE ESPECIAL INTERESSE

Introduzindo Falsas Memórias e Apagando Memórias Ruins

Se a reconsolidação pode alterar memórias existentes, como podemos nos assegurar que aquilo que lembramos está correto? Pode até parecer ficção científica, mas há registros de que memórias já consolidadas podem ser alteradas, e de que memórias de coisas que nunca aconteceram podem ser introduzidas no cérebro.

Experimentos visando a testar a capacidade de modificar memórias têm sido, em grande medida, realizados em camundongos. Em uma situação ameaçadora, um camundongo “congelará” (ficará completamente imóvel), reação que supõe-se ser algo como “fingir-se de morto” para evitar a detecção ou o consumo por um predador. Em certo experimento de laboratório, um camundongo é colocado em uma caixa cujo contexto o animal reconhece baseado em seu aspecto visual e odores. Quando exposto a esse contexto pela primeira vez, o camundongo recebe um choque elétrico nas patas, sendo a seguir removido. Ao retornar àquela caixa no dia seguinte, ele “congelará” imediatamente ao reconhecer o contexto, pois antecipa um choque, mesmo que nenhum seja aplicado. Este animal não “congela” quando colocado em uma caixa significativamente diferente, indicando que formou uma memória associando o choque apenas com o contexto da caixa na qual recebeu o choque.

Uma equipe de cientistas do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT, Massachusetts Institute of Technology) recentemente utilizou camundongos transgênicos em uma variação inteligente desse experimento de medo condicionado ao contexto para estudar a maleabilidade das memórias. Os camundongos exploravam uma caixa, e um pequeno percentual de neurônios hipocâmpais era ativado pelos estímulos visuais e olfatórios associados àquele contexto. O que havia de especial nesse experimento era que os cientistas

tinham a capacidade de literalmente ligar e desligar um “interruptor” químico, de modo a fazer os neurônios ativos expressarem, ou não, a canalrodopsina 2 (ChR2), já descrita no Capítulo 4. Os neurônios com ChR2 poderiam, então, ser posteriormente ativados expondo-os à luz azul. Desse modo, o procedimento experimental deu-se da seguinte forma (Figura A).

1. No dia 1, os animais são expostos à caixa A com as células ativas marcadas acionadas, de forma que os neurônios ativados pelos estímulos sensoriais do contexto A expressem ChR2; não se aplica choque nas patas, e os animais não exibem “congelamento” nesse ambiente.
2. No dia 2, os animais são expostos a um contexto sensorial distinto, a caixa B; nesse dia, as células marcadas não estão acionadas, de modo que ChR2 não é expressa nos neurônios hipocâmpais ativados pelo contexto B. Enquanto os animais estão nessa caixa, a luz azul é projetada ao hipocampo através de um cabo composto por finas fibras ópticas, que, assim, reativa os neurônios que codificaram a informação sensorial associada à caixa A no dia anterior. Ao mesmo tempo, um choque é aplicado nas patas dos animais. Lembre-se que tudo isso ocorre quando o animal está na caixa B. A hipótese era de que a memória reativada da caixa A seria reconsolidada no segundo dia, de modo a integrar a experiência dolorosa do choque nas patas.
3. A hora da verdade! No dia 3, o camundongo era recolocado na caixa A e, como previsto, exibia “congelamento” mesmo nunca tendo recebido um choque no contexto da caixa A. Quando o animal era colocado em um contexto não familiar C, ele não “congelava”.

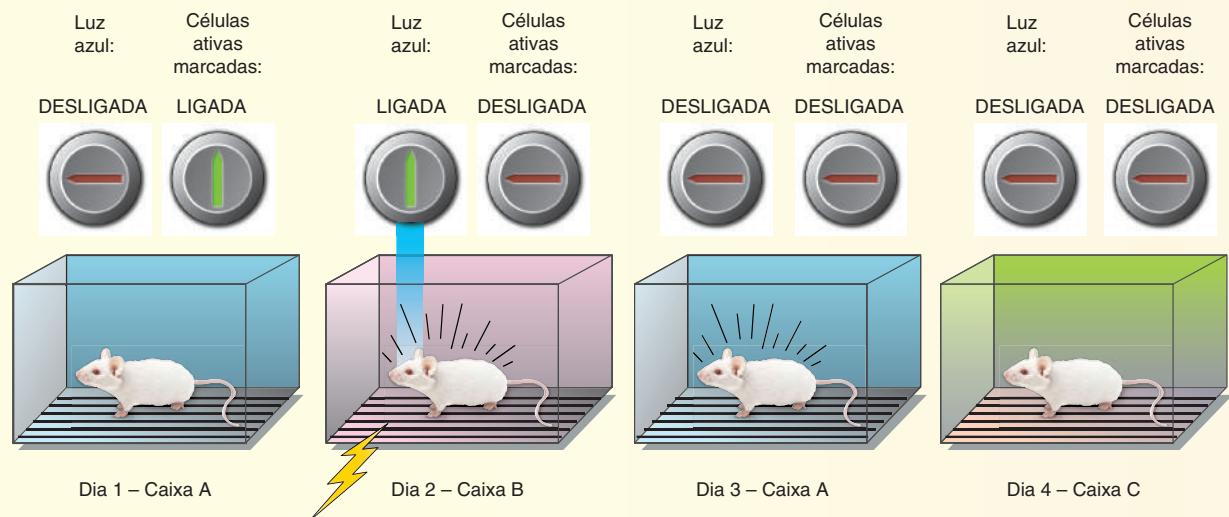


Figura A

Parece que uma falsa memória foi criada, de modo que o animal teme o contexto da caixa A, mesmo tendo apenas recebido o choque na caixa B. A ausência de comportamento de congelamento na caixa C indica que a falsa memória é específica para a caixa A, supostamente devido aos neurônios que codificaram a informação do contexto A terem sido reativados pela luz azul enquanto o animal estava na caixa B. Você provavelmente já ouviu falar de pessoas condenadas por crimes baseados em reconhecimento visual, e o condenado ser depois libertado com base em evidências de DNA que provaram sua inocência. Evidentemente, a memória da testemunha visual estava errada. Poderia isso acontecer em alguns casos porque as pessoas foram instruídas e a informação da instrução interage e reconsolidada com os eventos evocados referentes ao crime? Seguem em andamento estudos que examinam as condições sob as quais a reconsolidação pode ocorrer, cujos resultados podem ter importantes implicações para o sistema judiciário e nossa capacidade de confiar em nossas próprias memórias.

Se somos capazes de modificar memórias depois de elas terem se consolidado, talvez seja possível estabelecer um método para tratar pessoas com memórias que as atormentam. Todos temos momentos embaraçosos que gostaríamos de esquecer, porém algumas pessoas têm memórias que são perturbadoras que interferem com sua vida cotidiana. No transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), um evento traumático ocorrido anteriormente exerce graves efeitos deletérios sobre comportamento, humor e interações sociais do sujeito, mesmo em situações que não são ameaçadoras. Um exemplo é o do veterano de guerra que experimentaria estresse e medo no seu dia a dia ordinário muito depois do final da guerra. E se fosse possível apagar, ou ao menos enfraquecer, essas memórias desagradáveis? Estudos abordando essa questão sugerem que talvez seja possível.

Uma abordagem aproveita-se da observação de que a administração do antagonista beta-adrenérgico propranolol logo após o evento traumático reduz as respostas fisiológicas (p. ex., o ritmo cardíaco) a evocações posteriores do evento. Acredita-se que o propranolol possa contrabalançar os efeitos dos hormônios do estresse que geralmente são liberados por uma experiência ameaçadora. Infelizmente, nem sempre é possível atender esses pacientes imediatamente após a experiência traumática. A questão importante para um tratamento potencial do TEPT é se é possível fazer uso da reconsolidação da memória para enfraquecer a memória traumática passado um bom tempo após o evento. Em um estudo focando esse assunto, sujeitos com TEPT crônico foram instruídos a descrever o trauma que experimentaram ao mesmo tempo em que receberam propranolol ou um placebo. Uma semana mais tarde, quando lhes pediram que recordassem seu evento traumático, as respostas fisiológicas foram menores no grupo que recebeu propranolol do que no placebo. Talvez a administração do fármaco simultaneamente à reativação da memória tenha levado à reconsolidação desse registro com um impacto emocional diminuído. Observe, po-

rém, que, nesse caso, o tratamento com propranolol afetou o componente emocional da memória, mas não a memória declarativa em si.

Não sabemos se camundongos são capazes de experimentar TEPT, mas um estudo recente de Tsai e colaboradores, no MIT, tentou enfraquecer uma memória desagradável em camundongos mirando na plasticidade neural localizada, em vez de atingir a fisiologia do corpo inteiro, como no caso do tratamento com propranolol. Da mesma forma que em experimentos que já discutimos, os camundongos são treinados para ter medo de um som intenso, pareando o som com um choque nas patas. Mais tarde, quando esses animais ouvem o som, “congelam”, mesmo se o choque não for aplicado. A maneira usual de se reduzir a intensidade da reação de medo consiste em expor aqueles animais repetidamente ao som, mas sem o choque (o que é similar ao tratamento de TEPT em seres humanos, no qual se provoca a evocação da memória traumática em um ambiente seguro). Este tratamento de extinção no camundongo se mostra capaz de reduzir ou eliminar o medo associado com o contexto se for iniciado um dia após a experiência traumática, mas não 30 dias depois. De olho em um possível tratamento do TEPT em seres humanos que pudesse ser aplicado tardiamente, Tsai e colaboradores procuraram enfraquecer a memória em camundongos um mês após o choque elétrico, momento no qual o tratamento de extinção não é mais efetivo por si só. Isso foi possível combinando o som indutor do medo com a administração de um fármaco que inibe a enzima HDAC2 (histona desacetilase 2). Foi observado que essa enzima, capaz de desativar genes necessários à neuroplasticidade no núcleo de neurônios (discutido no Capítulo 25), está inativa no dia seguinte ao choque elétrico, porém está ativa um mês depois. Mediante a inibição de HDAC2, os genes de plasticidade foram ativados em um momento posterior. Com os genes ativados e as memórias traumáticas revividas pelo som intenso, foi possível reconsolidar a memória para uma forma menos assustadora. Bastou uma única dose administrada e o camundongo não exibiu de novo o “congelamento” quando escutava o som. Não sabemos se essa abordagem ou algo similar a ela funcionarão no tratamento do TEPT em seres humanos, mas existe esperança de que a reconsolidação da memória tenha algum papel importante no alívio deste devastador transtorno.

LEITURAS ADICIONAIS

- Brunet A, Orr, SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. 2008. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42:503-506.
- Graff J, Joseph NF, Horn, ME, Samiei A, Meng J, Seo J, et al. 2014. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell* 156:261-276.
- Ramirez S, Liu X, Lin P, Suh J, Pignatelli M, Redondo RL, et al. 2013. Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 341: 387-391.

de todos os braços que contenham alimento no labirinto. Na segunda versão, pequenas luzes eram acesas sobre um ou mais braços contendo alimento, e os braços que não eram sinalizados com essas luzes não continham alimento. As luzes podiam ser acesas ou apagadas a qualquer momento. Nessa tarefa, um desempenho ótimo significava que o animal continuava voltando para buscar alimento dos braços enquanto eles estivessem sendo iluminados, e evitando os braços que não estivessem iluminados. A tarefa-padrão do labirinto foi planejada para que o animal empregasse a memória declarativa. A versão “com luz” da tarefa visava, porém, verificar a memória procedural, devido à associação consistente entre a presença de alimento e as luzes. O rato não precisa lembrar que braços já explorou, devendo simplesmente formar um hábito baseado na associação de qual luz se relaciona com alimento. O desempenho do rato na tarefa com luz é análogo aos hábitos que H. M. era capaz de formar, como desenhar com um espelho.

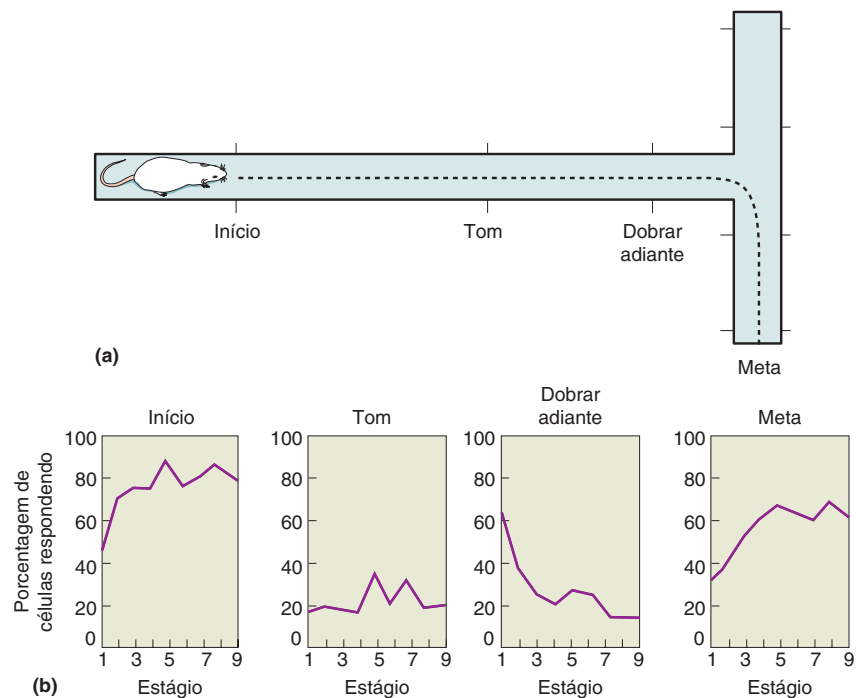
O desempenho nas duas versões da tarefa de labirinto radial era afetado de forma claramente diferente por dois tipos de lesões no encéfalo. Se o sistema hipocampal fosse lesionado (neste caso, por uma lesão do fórnice, que envia eferentes hipocampusais), o desempenho era prejudicado na tarefa-padrão do labirinto, mas era relativamente preservado na versão com luz. Em contrapartida, uma lesão no estriado prejudicava o desempenho na tarefa com luz, mas tinha pouco efeito na tarefa-padrão. Essa “dupla dissociação” entre o sítio da lesão e o déficit comportamental sugere que o estriado seja parte do sistema responsável pela memória de procedimentos, embora não seja essencial para a formação de memórias declarativas.

Os registros realizados no estriado de ratos em outros experimentos mostram que as respostas neurais se modificam à medida que o animal aprende um procedimento associado a um alimento como recompensa. Em uma tarefa simples de labirinto em T, os ratos foram colocados na extremidade de um dos braços do T e, à medida que se distanciavam da extremidade do braço, um tom soava (Figura 24.26a). Um tom baixo (grave) instruía o animal a dobrar à esquerda no próximo braço do T, a fim de conseguir um pedaço de chocolate, e um tom mais agudo instruía o animal a dobrar à direita, para conseguir a recompensa. A Figura 24.26b mostra a porcentagem de neurônios que respondem quando

► FIGURA 24.26

Alteração nas respostas no estriado de rato durante o aprendizado de um hábito. (a) O rato inicia na extremidade do braço longo de um labirinto em T e vira à esquerda ou à direita, dependendo da frequência de um tom.

(b) O percentual de neurônios que respondeu durante as diferentes fases da tarefa: posição de largada, tom, dobrar adiante para o braço com recompensa e atingir a recompensa (meta). Cada estágio de treino e teste consistiu de 40 corridas pelo labirinto. Ao longo dos estágios do aprendizado do labirinto até seu completo domínio, mais células responderam ao início e na meta, e menos ao dobrar. (Fonte: adaptada de Jog et al., 1999, Figs. 1 e 2.)



o animal está em diferentes estágios da tarefa: posição inicial, emissão do tom, dobrando no braço onde está a recompensa e alcançando a recompensa.

Na primeira vez em que o rato executava esta tarefa (estágio 1), uma maior porcentagem de neurônios respondia quando o animal entrava no braço com a recompensa. À medida que o treino prosseguia, entretanto, essa porcentagem diminuía significativamente. Quando o animal atingia um ótimo desempenho, progressivamente mais neurônios se tornavam responsivos no início e no fim da tarefa. Além disso, um número cada vez maior de neurônios respondia durante mais de um estágio da tarefa. Uma interpretação possível para essas alterações nos padrões de resposta é que eles refletem a formação de um hábito para o qual o estriado codifica uma sequência de comportamentos iniciados no labirinto em T. Presentemente, essa é apenas uma hipótese, porém, é intrigante, devido às conexões do estriado – recebendo informação sensorial altamente processada e enviando sinais que estão envolvidos em respostas motoras.

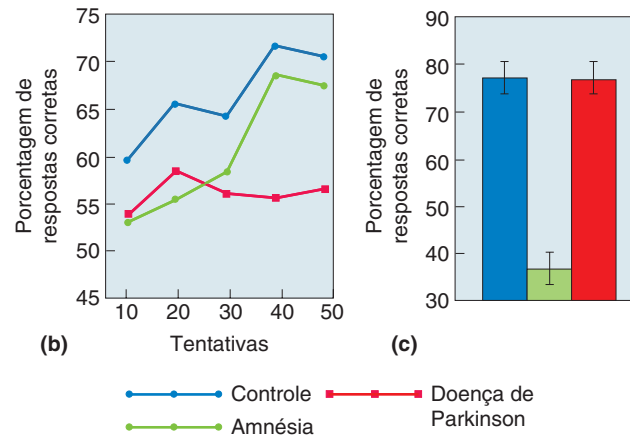
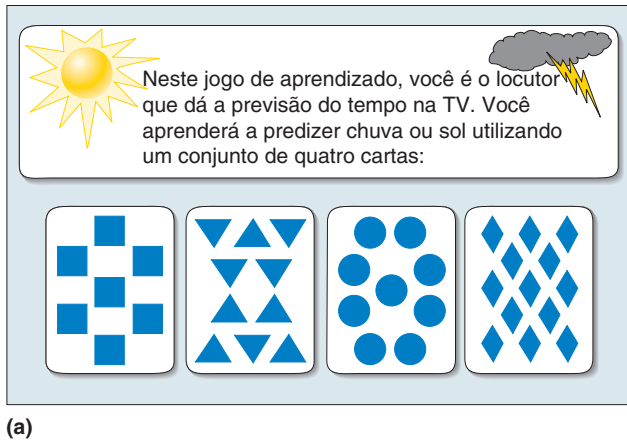
O Aprendizado de Hábitos em Seres Humanos e em Primatas Não Humanos

Estudos com macacos indicam que os efeitos de lesões encefálicas seletivas na memória são comparáveis em roedores e em primatas. Em primatas, há uma dissociação semelhante entre os efeitos de lesões no sistema hipocampal e no estriado. Como já vimos, as lesões no lobo temporal medial prejudicam de modo significativo o desempenho na tarefa de amostragem não coincidente com retardo, que usa memória declarativa. Considere, contudo, uma outra tarefa na qual o animal vê repetidamente dois estímulos, como um quadrado e uma cruz, e deve aprender a associar uma recompensa (alimento) apenas à cruz (i.e., condicionamento operante). Esse tipo de aprendizado de hábitos é relativamente resistente a lesões temporais mediais. A preservação do aprendizado de hábitos em macacos é análoga à capacidade do rato de conseguir alimento consistentemente associado à luz sobre um braço de um labirinto, mesmo após uma lesão do fórnice.

Em macacos, as lesões que envolvam o estriado ou suas conexões têm efeitos bastante diferentes de lesões temporais mediais. Quando o estriado é lesionado, não há efeito sobre o desempenho na tarefa de ANCR, demonstrando, ao mesmo tempo, que a formação da memória declarativa é ainda possível e que o animal consegue discriminar estímulos visuais. Contudo, quando o estriado é lesionado, o animal é incapaz de formar o hábito de sempre obter o alimento associado com um determinado estímulo visual e não com outro. A exposição repetida a essa situação de estímulo fixo-recompensa simplesmente não parece trazer uma nova informação ao animal. Assim, parece que, de alguma forma, há sistemas anatômicos distintos para as memórias declarativa e procedural, e comportamentos como o aprendizado de hábitos utilizam o estriado.

Diversas doenças em seres humanos atingem os núcleos da base, e certos efeitos sobre a memória parecem consistentes com o papel do estriado na memória procedural. Por exemplo, a doença de Huntington mata neurônios por todo o encéfalo, mas o estriado é um dos focos do ataque. Tem sido demonstrado que pacientes com a doença de Huntington apresentam dificuldade no aprendizado de tarefas em que uma resposta motora está associada a um estímulo. Embora essas pessoas, em geral, apresentem disfunções motoras, as dificuldades no aprendizado do hábito estímulo-resposta não se correlacionam com a gravidade dos déficits motores, sugerindo que essa seja uma consequência da doença, independentemente dos problemas motores.

Evidências adicionais para o envolvimento do estriado no aprendizado de hábitos vêm de comparações entre pacientes com doença de Parkinson e pacientes amnésicos. Como vimos no Capítulo 14, a doença de Parkinson caracteriza-se pela degeneração dos aferentes da substância *nigra* para o estriado. Em um



▲ FIGURA 24.27

O desempenho de pacientes com amnésia e com doença de Parkinson em duas tarefas para avaliar a memória. (a) Quatro cartas empregadas como dicas foram apresentadas em várias combinações em associação a ícones indicando sol ou chuva. Com base na exposição repetida a essas combinações, os pacientes aprendiam a prever sol ou chuva, inferindo a partir das associações. (b) Após sucessivas tentativas, os participantes-controle e os pacientes amnésicos melhoraram na tarefa de associação. Os pacientes com Parkinson apresentaram pouca melhora. (c) Em um teste para a formação da memória declarativa (um questionário), os pacientes com Parkinson apresentaram desempenho semelhante ao de controles, ao passo que os pacientes amnésicos apresentaram considerável déficit. (Fonte: adaptada de Knowlton et al., 1996, Figs. 1 e 2.)

dos estudos, os pacientes foram testados em duas tarefas. Na primeira tarefa, os pacientes viam uma, duas ou três de quatro possíveis dicas em uma entre quatorze combinações possíveis. Eles então deviam imaginar se essa combinação estava associada arbitrariamente a previsão de tempo ensolarado ou chuvoso (Figura 24.27a). Para cada paciente, o experimentador colocava diferentes probabilidades de que várias dicas fossem associadas a chuva ou a sol. Uma vez que lhes era informado quando imaginavam a previsão do tempo de forma correta ou incorreta, os pacientes construíam vagarosamente uma associação entre as dicas e o tempo. A ideia por trás dessa tarefa é de que ela se baseia na formação de um hábito estímulo-resposta. Na segunda tarefa, a memória declarativa era testada, com os pacientes respondendo a questões de múltipla escolha sobre o aparecimento de dicas e o monitor de um computador.

Os pacientes com Parkinson tiveram grande dificuldade para aprender a tarefa relacionada com a previsão do tempo (Figura 24.27b), mas apresentaram um desempenho normal no questionário utilizando memória declarativa (Figura 24.27c). Ao contrário, pacientes amnésicos não apresentavam problemas em aprender classificações acerca do tempo, mas apresentavam desempenho significativamente pior no questionário, comparados a pacientes com Parkinson ou controles normais. Esses resultados sugerem que, em seres humanos, o estriado tenha um papel na memória procedural como parte de um sistema distinto do sistema temporal medial utilizado para a memória declarativa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encéfalo humano não é um computador com conexões fixas, ao contrário, está constantemente mudando como resultado da experiência. Usamos a memória de trabalho para manter temporariamente a informação, e os padrões de entradas sensoriais de algumas de nossas experiências são reunidos em engramas permanentes. Quando criança, você aprendeu a fazer um salto mortal, e a sequência de movimentos foi armazenada inconscientemente para ser utilizada repetidamente.

Você aprendeu a estrutura do encéfalo e é capaz de impressionar tia Tilly fazendo um desenho para mostrar a localização do bulbo. Não podemos identificar de modo preciso os neurônios e as sinapses envolvidos no armazenamento de memórias declarativas e não declarativas, mas pesquisas estão nos levando para perto desse conhecimento. Sabemos que o aprendizado e a memória envolvem amplas mudanças no encéfalo. Estruturas no lobo temporal medial e no diencéfalo são críticas para a consolidação da memória, e os engramas são armazenados no neocórtex por meio de interações com o hipocampo e com outras estruturas. A determinação precisa de qual estrutura encefálica contribui para o aprendizado e a memória continua a desafiar os pesquisadores.

Vimos, neste capítulo, que a memória pode ser classificada com base em sua duração, o tipo de informação armazenada e as estruturas encefálicas envolvidas. As primeiras pesquisas nesse tópico se baseavam em interpretar os efeitos de lesões encefálicas na amnésia. A partir do caso de H. M. apenas, já foi possível obter uma quantidade significativa de informações sobre a memória no encéfalo humano. Os distintos tipos de memórias e o fato de que um desses tipos pode ser prejudicado sem que essa amnésia afete os demais sugere que múltiplos sistemas são usados, no encéfalo, para o armazenamento da memória. Pesquisas mais recentes utilizam técnicas de imageamento do encéfalo humano e de genética molecular para examinar a formação da memória, deslindando processos temporais e múltiplos sistemas. Há até mesmo a esperança de que um dia haja um tratamento capaz de reduzir significativamente as consequências deletérias das memórias traumáticas.

Neste capítulo, focalizamos questões acerca de onde as memórias são armazenadas e como interagem as diferentes estruturas encefálicas. Todavia, qual a base fisiológica para o armazenamento da memória? Quando tentamos recordar um número de telefone, uma interrupção pode nos fazer esquecer, sugerindo que as memórias são inicialmente mantidas de uma forma particularmente frágil. A memória de longo prazo é muito mais robusta; ela pode sobreviver a interrupções, anestesia e aos golpes e traumas normais da vida. Em função dessa robustez, acredita-se que as memórias são, por fim, armazenadas em mudanças estruturais no encéfalo. A natureza dessas mudanças estruturais encefálicas é o tópico do Capítulo 25.



PALAVRAS-CHAVE

Tipos de Memória e Amnésia

aprendizado (p. 824)
 memória (p. 824)
 memória declarativa (p. 825)
 memória não declarativa (p. 825)
 memória procedural (p. 825)
 aprendizado não associativo (p. 827)
 habituação (p. 827)
 sensibilização (p. 827)
 aprendizado associativo (p. 827)
 condicionamento clássico (p. 827)
 condicionamento operante (p. 827)
 memória de longo prazo (p. 828)
 memória de curto prazo (p. 828)
 consolidação da memória (p. 828)
 memória de trabalho (p. 829)

amnésia (p. 829)
 amnésia retrógrada (p. 829)
 amnésia anterógrada (p. 830)

Memória de Trabalho

córtex pré-frontal (p. 831)
 córtex lateral intraparietal (área LIP) (p. 834)

Memória Declarativa

engrama (p. 836)
 traço de memória (p. 836)
 grupamento de células (p. 837)
 hipocampo (p. 838)
 córtex entorrinal (p. 838)
 córtex perirrinal (p. 838)
 córtex para-hipocampal (p. 838)
 fórnice (p. 838)

amostragem não coincidente com retardo (ANCR) (p. 843)
 memória de reconhecimento (p. 844)
 síndrome de Korsakoff (p. 845)
 labirinto aquático de Morris (p. 847)
 célula de lugar (p. 848)
 célula de grade (p. 850)
 teoria do mapa cognitivo (p. 852)
 modelo-padrão para a consolidação da memória (p. 854)
 consolidação sináptica (p. 854)
 consolidação sistêmica (p. 854)
 modelo de múltiplos traços para a consolidação (p. 854)
 reconsolidação (p. 856)
Memória Procedural
 estriado (p. 857)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Se você tentar recordar quantas janelas há em sua casa caminhando mentalmente de peça em peça, está utilizando memória declarativa, procedural ou ambas?
2. Qual experimento você poderia realizar para descobrir o lugar no encéfalo que as pessoas utilizam para manter um número de telefone na mente?
3. Em quais áreas do encéfalo foram observados correlatos neurais da memória de trabalho?
4. Quais estruturas no lobo temporal medial se acredita que estejam envolvidas com a memória?
5. Por que Lashley concluiu que todas as áreas corticais contribuem igualmente para o aprendizado e a memória? Por que essa conclusão foi posteriormente posta em dúvida?
6. Quais argumentos você levantaria contra e a favor a ideia de que a estimulação elétrica do encéfalo, como realizada por Wilder Penfield, evocava memórias?
7. Quais evidências existem de que memórias declarativas e não declarativas utilizam circuitos distintos?
8. No famoso paciente amnésico conhecido como H. M., quais tipos de memórias foram perdidas após a cirurgia do lobo temporal? Quais tipos foram preservados?
9. O que são células de lugar e células de grade? Em que estruturas foram observadas?
10. Quais evidências indicam que memórias de longo prazo são armazenadas no neocórtex?
11. O modelo de múltiplos traços para a consolidação da memória foi proposto para abordar qual(is) problema(s) com o modelo-padrão de consolidação da memória?
12. Onde se acredita serem armazenadas as memórias procedurais?

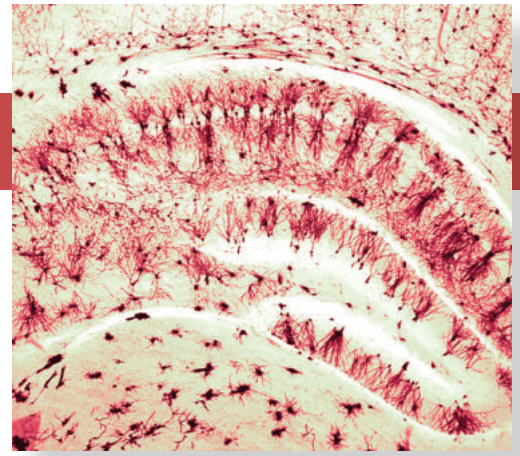


LEITURAS ADICIONAIS

- Corkin S. 2013. *Permanent Present Tense: The Unforgettable Life of the Amnesic Patient H.M.* New York: Basic Books.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. 2014. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157:163-186.
- Ma WJ, Husain M, Bays PM. 2014. Changing concepts of working memory. *Nature Neuroscience* 17:347-356.
- McKenzie S, Eichenbaum H. 2011. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron* 71:224-233.
- Moser EI, Kropff E, Moser M. 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience* 31:69-89.
- Nadel L, Hardt O. 2011. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* 36:251-273.
- Quiroga RQ, Kreiman G, Koch C, Fried I. 2008. Sparse but not "grandmother-cell" coding in the medial temporal lobe. *Trends in Cognitive Sciences* 12:87-91.
- Squire LR, Zola-Morgan J. 2011. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience* 34:259-288.
- Wang S, Morris RGM. 2010. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annual Review of Psychology* 61:49-79.

CAPÍTULO 25

Mecanismos Moleculares do Aprendizado e da Memória



INTRODUÇÃO

AQUISIÇÃO DA MEMÓRIA

Relatos Celulares da Formação da Memória

Armazenamento Distribuído da Memória

QUADRO 25.1 A ROTA DA DESCOBERTA: O Que Me Atraiu ao Estudo do Aprendizado e da Memória na *Aplysia*? Por Eric Kandel

Reforçando Sinapses

Anatomia do Hipocampo

Propriedades da LTP em CA1

Mecanismos da LTP em CA1

QUADRO 25.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: Plasticidade Sináptica: Precisão Temporal É Tudo

Enfraquecendo Sinapses

QUADRO 25.3 A ROTA DA DESCOBERTA: Memórias da Memória, por Leon Cooper

QUADRO 25.4 ALIMENTO PARA O CÉREBRO: O Amplo Mundo da Depressão Sináptica de Longa Duração

Mecanismos da LTD em CA1

Tráfego de Receptores Glutamatérgicos

LTP, LTD e Memória

QUADRO 25.5 DE ESPECIAL INTERESSE: Memória e Mutantes

Homeostasia Sináptica

Metaplasticidade

Escalonamento Sináptico

CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA

Proteínas-Cinase Persistentemente Ativas

CaMKII

Proteína-Cinase M Zeta

Síntese Proteica e Consolidação da Memória

Marcação (Tagging) e Captura Sináptica

Proteína Ligante de Elemento Responsivo ao AMPc (CREB) e Memória

Plasticidade Estrutural e Memória

CONSIDERAÇÕES FINAIS

INTRODUÇÃO

Um importante passo inicial para a compreensão da neurobiologia da memória é a identificação de *onde* diferentes tipos de informação são armazenados. Como vimos, no Capítulo 24, a pesquisa básica nas neurociências está começando a responder a essa questão. Contudo, uma questão igualmente importante refere-se a *como* a informação é armazenada. Como Hebb indicou, as memórias podem resultar de alterações sutis nas sinapses, e essas alterações podem estar amplamente distribuídas no encéfalo. Essa percepção ajuda a estreitar a busca por uma base física da memória, as modificações sinápticas, mas também dá origem a um dilema. As modificações sinápticas que representam a memória podem ser muito pequenas e distribuídas de forma muito ampla para serem observadas e estudadas experimentalmente.

Essas considerações inspiraram alguns pesquisadores, liderados por Eric Kandel, da Universidade Columbia a estudar o sistema nervoso de animais invertebrados simples para buscar ideias acerca dos mecanismos moleculares da memória. Em toda a história das neurociências, pesquisadores têm utilizado um completo zoo de criaturas invertebradas em experimentos neurobiológicos. Você já se familiarizou com a lula e a contribuição de seus axônio e sinapse gigantes à compreensão da neurofisiologia celular (ver Capítulos 4 e 5). Outros invertebrados experimentais utilizados são lagostas, lagostins, baratas, moscas, abelhas, sanguessugas e vermes nematódeos. A razão para utilizá-los é que animais invertebrados apresentam algumas vantagens experimentais importantes, incluindo sistemas nervosos pequenos com grandes neurônios, conexões conhecidas e reprodutíveis entre os neurônios e genética simples.

Os invertebrados podem ser particularmente úteis para a análise das bases neurais do comportamento. Embora o repertório comportamental dos invertebrados em média seja bastante limitado, muitas espécies de invertebrados exibem algumas das formas simples de aprendizado que apresentamos no capítulo anterior. Uma espécie em particular tem sido utilizada para estudar a neurobiologia do aprendizado, a lesma marinha *Aplysia californica*. Kandel compartilhou o prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina no ano 2000 por suas contribuições seminais para a compreensão dos mecanismos da memória nessa criatura. A pesquisa em invertebrados tem mostrado claramente que Hebb estava certo: as memórias *podem* residir em alterações sinápticas. Além disso, tem sido possível identificar alguns dos mecanismos moleculares que conduzem a essa plasticidade sináptica. Embora também tenham sido observadas alterações não sinápticas que podem estar envolvidas em alguns tipos de memória, esses estudos com invertebrados deixam poucas dúvidas de que a sinapse é um importante sítio de armazenamento de informação.

As últimas diversas décadas têm trazido rápidos avanços no entendimento de como os nossos próprios encéfalos formam memórias. Esse progresso veio do estudo da atividade neural em regiões do encéfalo de mamíferos associadas a diferentes tipos de memórias. As informações a partir de análises teóricas de redes neurais ajudaram a focalizar a atenção em modificações com maior probabilidade de armazenar informações, e novas tecnologias tornaram possível a detecção de possíveis mecanismos. Uma abordagem frutífera tem sido a utilização de estimulação elétrica do encéfalo produzindo alterações sinápticas mensuráveis, cujos mecanismos podem ser estudados. Os pesquisadores podiam, então, perguntar-se se esses mesmos mecanismos contribuem para a formação natural da memória. Uma das conclusões interessantes dessa pesquisa é de que os mecanismos da plasticidade sináptica dependente de atividade e da formação da memória no encéfalo adulto têm muito em comum com aqueles que operam durante o desenvolvimento para formar os circuitos encefálicos.

Há um crescente senso de otimismo entre neurocientistas de que, em breve, entenderemos as bases físicas do aprendizado e da memória. Essa investigação

se beneficiou de abordagens combinadas de pesquisadores em disciplinas que vão desde a psicologia até a biologia molecular. Neste capítulo, consideraremos algumas de suas descobertas.

AQUISIÇÃO DA MEMÓRIA

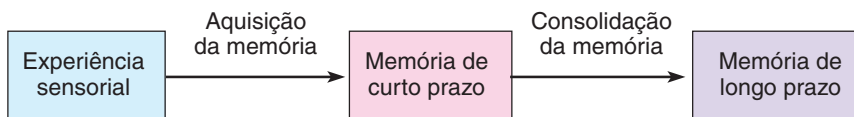
É útil considerarmos o aprendizado e a memória como ocorrendo em dois estágios: (1) a aquisição de uma memória de curta duração e (2) a consolidação de uma memória de longa duração (Figura 25.1). Nesse contexto, a aquisição da memória (aprendizado) ocorre por uma *modificação física do encéfalo*, causada pela entrada de informação sensorial. Isso é distinto da memória de trabalho, que discutimos no Capítulo 24, a qual é vulnerável e pode ser eliminada pela distração e tem capacidade muito limitada (pense em manter na mente um número de telefone). A memória de trabalho ocorre pela manutenção da atividade neural com o ensaio contínuo e não requer quaisquer alterações físicas duradouras no encéfalo. Em contrapartida, a memória de curto prazo sobrevive à distração, tem grande capacidade e pode durar de minutos a horas sem esforço consciente. Você lembra o que comeu esta manhã em seu desjejum ou ontem à noite no jantar? Essas memórias persistem por algum tempo sem ensaio, mas são consideradas de “curto prazo”, pois serão esquecidas, a menos que sejam consolidadas na memória de longo prazo. Assim, você provavelmente não lembra rapidamente o que comeu no jantar duas semanas atrás, em uma terça-feira, pois as mudanças encefálicas que codificavam essa informação já se desvaneceram.

A **consolidação da memória**, que já foi comentada no Capítulo 24, é o processo pelo qual algumas experiências, mantidas temporariamente por modificações transitórias de neurônios, são selecionadas para armazenamento permanente na memória de longa duração. Talvez o jantar da última terça-feira coincida com um evento de grande carga emocional, como um primeiro encontro com o amor de sua vida. Nesse caso, não seria surpreendente que cada detalhe dessa noite estivesse gravado em sua memória de longo prazo. Esse exemplo ilustra o fato de que nem todas as memórias são criadas de forma igual. O encéfalo tem mecanismos que asseguram que algumas experiências sejam retidas, ao passo que outras são perdidas.

Dividiremos nossa discussão acerca dos mecanismos da memória entre aqueles responsáveis pela aquisição inicial da memória de curto prazo e aqueles que atuam na conversão de uma alteração temporária em uma mudança permanente. Veremos que a aquisição ocorre pela modificação da transmissão sináptica entre neurônios e que a consolidação sináptica requer adicionalmente nova expressão gênica e síntese proteica.

Relatos Celulares da Formação da Memória

“Embora possa parecer que eu nada estou fazendo, no nível celular estou bem ocupado.” Não sabemos a quem atribuir essa declaração, mas ela certamente se aplica à memória. No último capítulo, discutiremos diferentes tipos de memória e onde elas estão armazenadas. Por exemplo, vimos que memórias declarativas



▲ FIGURA 25.1

O fluxo de informação sensorial na memória de longo prazo. O primeiro passo é a aquisição da memória, pela qual as experiências são codificadas em modificações sinápticas. O segundo passo é a consolidação da memória, pela qual alterações sinápticas temporárias são tornadas permanentes.

► FIGURA 25.2

Pessoas famosas que podem ser familiares para você. O que aconteceu em seu encéfalo quando você viu pela primeira vez fotos ou vídeos destas pessoas e formou uma memória?

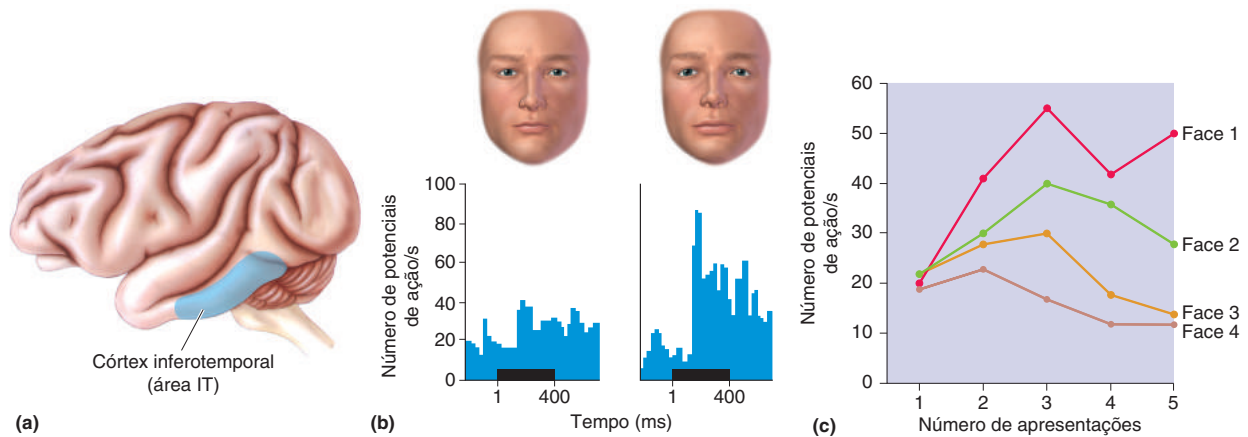


(fatos, eventos, lugares, faces) residem, em última análise, no córtex cerebral. Quando, porém, tratamos do armazenamento de informação, nenhum neurônio pode ser deixado de fora. Praticamente todos os neurônios no sistema nervoso podem formar uma memória de padrões recentes de atividade. Do mesmo modo, incontáveis mecanismos moleculares participam do armazenamento de diferentes tipos de informação, de modo que nosso estudo aqui será necessariamente seletivo. Como um exemplo geral, consideremos o que acontece no córtex cerebral quando uma nova experiência se torna familiar (Figura 25.2).

Nós e outros primatas somos especialistas no uso da visão para reconhecer e discriminar diferenças entre objetos e indivíduos que nos são familiares. Onde essa informação é armazenada? De acordo com Hebb, se um engrama se baseia em informação de apenas uma modalidade sensorial, deve ser possível localizá-lo nas regiões do córtex que servem a tal modalidade (ver Capítulo 24). Por exemplo, se o engrama se baseia apenas em informação visual, então esperaríamos que ele estivesse localizado no córtex visual. Estudos de discriminação visual em macacos são consistentes com essa proposta.

Os macacos do gênero *Macaca* podem ser treinados para discriminar entre imagens de objetos e associá-las com um alimento que serve como recompensa. Eles perdem essa capacidade, no entanto, quando são feitas lesões no córtex inferotemporal. Essa região contém a área IT (Figura 25.3a), a qual, como vimos no Capítulo 10, é parte da “corrente ventral”, uma série de áreas visuais de alta ordem relacionadas à percepção visual. Após terem sofrido lesões no córtex inferotemporal, os macacos pareciam incapazes de reconhecer objetos familiares, embora as capacidades visuais básicas permanecessem intactas. A área IT, portanto, parece ser tanto uma área visual quanto uma área envolvida no armazenamento da memória. Essa conclusão é também apoiada por estudos de uma condição clínica fascinante, chamada de *prosopagnosia*, uma amnésia seletiva para faces familiares (incluindo a própria face), que pode resultar de lesão ao córtex inferotemporal em seres humanos.

Como a maior parte dos neurônios corticais, os neurônios IT geralmente apresentam a propriedade de *seletividade de estímulo*; isto é, eles respondem com uma salva de potenciais de ação à apresentação de alguns, mas não de qualquer estímulo. Como vimos no Capítulo 10, os neurônios IT apresentam a distinção de responder a imagens e formas complexas, que podem incluir faces familiares. Em um experimento típico, um eletrodo é utilizado para registrar a atividade de um neurônio IT em um macaco em alerta. Quando é apresentada uma série de imagens de faces familiares (outros macacos da colônia ou as faces dos pesquisadores), o neurônio responde vigorosamente a algumas, mas não a todas as imagens: o neurônio mostra seletividade quanto ao estímulo (face) (Figura 25.3b).



▲ FIGURA 25.3

Respostas a faces no córtex infero-temporal. (a) A localização da área IT no lobo temporal inferior do cérebro de um macaco. (b) Os neurônios IT respondem a faces, e essas respostas podem ser altamente seletivas. Os histogramas mostram a resposta de um neurônio na área IT a imagens ligeiramente diferentes de faces humanas. A barra horizontal sob cada histograma indica quando o estímulo era apresentado. (c) Mudanças nas respostas de uma célula à medida que faces novas se tornam familiares. Quando as quatro faces são apresentadas pela primeira vez, há uma resposta moderada a cada uma. Nas apresentações subsequentes, a célula torna-se mais responsiva às faces 1 e 2 e menos responsiva às faces 3 e 4. A aquisição de seletividade a faces correlaciona-se com a capacidade do animal de reconhecer e distinguir entre essas faces. (Fontes: parte b, adaptada de Leopold et al., 2006, Fig. 6; parte c, adaptada de Rolls et al., 1989, Fig. 1.)

Agora, o que ocorre com um neurônio IT à medida que uma memória de reconhecimento visual é formada, quando um novo conjunto de faces se torna familiar? Na primeira vez em que novas faces são vistas, a célula responde com aproximadamente o mesmo nível moderado a todas elas: há respostas, mas não seletividade (Figura 25.3c, apresentação 1). Contudo, com as repetidas apresentações, as respostas mudam, e a seletividade emerge. A resposta de um neurônio cresce para algumas faces e diminui para outras. Com a apresentação continuada do mesmo grupo de faces, a resposta do neurônio torna-se mais estável e mais seletiva (Figura 25.3c, apresentações 4 e 5). Outros neurônios próximos na área IT mostram alterações similares, porém suas respostas crescem e diminuem para faces diferentes. Estamos observando o nascimento de um traço de memória? Há boas razões para pensarmos assim. As mudanças na seletividade de neurônios corticais são um correlato celular muito comum também para memórias formadas em outras modalidades (audição, sensação somática, etc.).

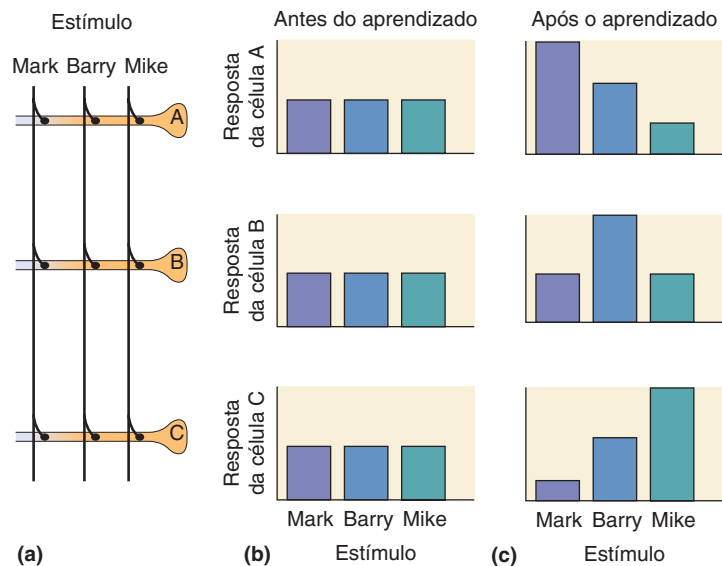
Armazenamento Distribuído da Memória. A análise de um modelo simples de “rede neural” ajuda a ilustrar o que está por trás de uma mudança dependente da experiência na seletividade neuronal. Considere a rede de neurônios conectados ilustrada na Figura 25.4. Três estímulos (digamos, as faces de Mark, Barry e Mike) são transmitidos por vias de entrada separadas para três neurônios corticais pós-sinápticos (vamos chamá-los de A, B e C). Inicialmente, em nossa primeira experiência com esses cavalheiros, descobrimos que os neurônios A, B e C respondem moderadamente a Mark, Barry e Mike. Não há seletividade, e não há resposta neural que possa ser usada para distinguir uma face de outra. Após repetidas exposições a Mark, Barry e Mike, contudo, os neurônios da rede adquirem seletividade; embora todos os neurônios respondam a todas as faces, o neurônio A responde melhor a Mark, o neurônio B responde melhor a Barry, e o neurônio C responde melhor a Mike. Essa transformação das respostas a faces (agora) familiares ocorreu por meio de ajustes na força, ou “pesos”, das três entradas sinápticas que convergem nos neurônios corticais.

Onde está a “memória” nesta rede? Colocado de outro modo, como os sinais de saída de nossos três neurônios corticais representam unicamente Mark, Barry ou Mike? A resposta é que, após o aprendizado, existe um *padrão* único de razão entre as atividades dos três neurônios para cada face. Mark é representado por alta atividade no neurônio A, atividade moderada no neurônio B, e fraca atividade no neurônio C. Chamamos isso de uma **memória distribuída**. Por analogia, considere como uma cor é representada no sistema visual, não unicamente pelos sinais de saída de qualquer dos tipos de cones fotorreceptores, mas por uma comparação das atividades em todos os três tipos de cones fotorreceptores (Capítulo 9).

► FIGURA 25.4

Um modelo para uma memória distribuída.

(a) Nesta rede neural simples, três entradas que trazem informação acerca da aparência de três faces (Mark, Barry e Mike) estabelecem sinapses sobre três neurônios corticais: as células A, B e C. (b) Antes de aprender a reconhecer essas faces, cada neurônio na rede responde moderadamente a cada face. Não há seletividade de uma face sobre outra. (c) Após o aprendizado, os neurônios mostram uma preferência por dadas faces. A célula A prefere Mark, a célula B prefere Barry, e a célula C prefere Mike. Observe que a comparação das respostas relativas de todos os três neurônios pode determinar qual face está sendo observada. Por exemplo, Mark evoca uma resposta forte em A, uma resposta moderada em B e uma resposta fraca em C. Mesmo se o neurônio A morresse, Mark continuaria a ser representado por um padrão específico de atividade nos neurônios B e C.



Para compreender as vantagens desse tipo de armazenamento da memória, consideremos uma alternativa na qual a memória estivesse codificada apenas pelo neurônio A: quando esse neurônio está ativo, Mark seria lembrado. Após o aprendizado, o neurônio A tornar-se-ia um “detector do Mark”, o que certamente poderia armazenar a memória de Mark. O que aconteceria, contudo, se o neurônio A morresse de uma pancada na cabeça ou de algum outro infortúnio da vida diária? *Puf*, lá se vai o Mark. A memória distribuída evita esse problema, pois não há um neurônio único que represente o Mark; ele é representado pelo padrão de atividade ao longo de todos os neurônios na rede cortical. Se o neurônio A acabar morrendo precocemente, ainda há um padrão único na razão entre as atividades dos neurônios B e C que pode representar o Mark. Quanto mais neurônios houver na rede, maior o número de memórias individuais que podem ser armazenadas e mais resistentes as memórias são à lesão de neurônios individuais. Essa é uma coisa boa, pois embora sejam numerosos, os neurônios no encéfalo morrem todos os dias.

Utilizando modelos de redes neurais artificiais, criadas em laboratório com um computador, os pesquisadores podem perguntar o que acontece quando neurônios em uma rede são gradualmente removidos. A resposta é que as memórias mostram aquilo que é chamado de *decaimento gracioso*. Em vez de uma perda catastrófica de uma dada memória, as representações tendem a mesclarem-se à medida que os neurônios são perdidos, de modo que uma memória se confunde com outra. Esse tipo de perda de memória é similar ao que frequentemente ocorre em idades avançadas ou após a morte de um grande número de neurônios devido a uma doença encefálica.

Os modelos de redes neurais podem reproduzir as observações experimentais de mudanças dependentes da experiência na seletividade neuronal, trazendo mais sugestões acerca de como a memória é armazenada. Como comentamos acima, uma das ideias é que as memórias sejam distribuídas e apresentem decaimento gracioso em resposta a uma perda de neurônios. Outra sugestão importante é que *a mudança física que leva à memória pode ser a modificação da força sináptica*, a qual muda as relações entre sinais de entrada e de saída nos neurônios. As sinapses armazenam memórias.

A noção de uma base sináptica para a memória recebeu forte apoio experimental a partir dos estudos de Eric Kandel, que investigou a lesma marinha *Aplysia*. Kandel e colaboradores foram capazes de mostrar que formas simples

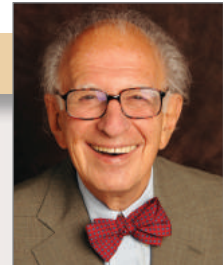
de aprendizado, como a habituação e a sensitização, eram acompanhadas por mudanças na força da transmissão sináptica entre neurônios sensoriais e neurônios motores. Além disso, eles também dissecaram muitos dos mecanismos moleculares subjacentes a essas alterações. Esses estudos forneceram forte fundamentação para análises subsequentes das modificações sinápticas no encéfalo de mamíferos (Quadro 25.1).



QUADRO 25.1 A ROTA DA DESCOBERTA

O Que Me Atraiu ao Estudo do Aprendizado e da Memória na *Aplysia*?

por Eric Kandel



Havia poucos indícios em minha vida que indicassem que a biologia da mente tornar-se-ia a paixão de minha carreira acadêmica. De fato, havia poucas sugestões de que eu teria uma carreira acadêmica. Pelo contrário, minha vida inicialmente foi modelada por eventos traumáticos, que ocorreram no lugar onde nasci: Viena, Áustria.

Nasci em novembro de 1929. Em março de 1938, quando eu tinha 8 anos de idade, Hitler entrou na Áustria e foi recebido pelos vienenses com enorme entusiasmo. Dentro de horas, esse entusiasmo se tornou uma explosão quase indescritível de violência antissemita. Após 1 ano de humilhação e medo, meu irmão mais velho, Ludwig, e eu pudemos deixar Viena, em abril de 1939. Nós dois atravessamos o Atlântico sozinhos para viver com nossos avós em Nova Iorque. Nossos pais se juntaram a nós 6 meses depois.

O espetáculo de Viena sob o jugo nazista mostrou-me, pela primeira vez, o lado negro do comportamento humano. Como se pode entender a súbita brutalidade de tantas pessoas? Como podia uma sociedade altamente culta ouvir Haydn, Mozart e Beethoven em um dia e, no dia seguinte, aceitar a brutalidade da Kristallnacht (Noite dos Cristais)? Essa questão ainda me assombrava e fascinava enquanto eu estudava em Harvard, onde me graduei em história e literatura do século XX. Escrevi meu trabalho de conclusão de curso acerca da atitude de três escritores alemães em relação ao Nacional-Socialismo, e pretendia fazer minha pós-graduação em história intelectual da Europa moderna. Contudo, no final de meu primeiro ano, decidi que, para obter ideias que me permitissem um aprofundamento na mente humana e na sua capacidade para o bem e o mal, seria melhor tornar-me um psicanalista, e não um historiador intelectual.

Entrei na faculdade de Medicina no outono de 1952, pretendendo tornar-me um psicanalista. Enquanto na faculdade de Medicina, adorava o trabalho clínico, mas não tinha interesse particular em ciência básica. Em meu último ano, contudo, decidi que talvez mesmo um psicanalista de Nova Iorque devesse saber alguma coisa sobre o encéfalo, de modo que me matriculei em uma disciplina eletiva na Universidade Columbia, com o neurofisiologista Harry Grundfest.

No laboratório de Grundfest, fiquei atônito ao descobrir que fazer ciência no laboratório é dramaticamente diferente de fazer cursos e ler livros.

Sabendo de meu interesse em comportamento, Grundfest sugeriu que eu preparasse um sistema de eletrofisiologia para registrar sinais em um grande axônio de lagostim, que controla a cauda do animal e, desse modo, sua fuga de predadores. Aprendi a fazer microeletrodos de vidro para inserção em células nervosas do lagostim e a interpretar registros elétricos obtidos com esses eletrodos. Foi durante a realização desses experimentos, que eram quase exercícios laboratoriais, uma vez que eu não estava investigando algo inédito científico ou conceitualmente, que comecei a sentir a empolgação de trabalhar com ciência. Sempre que o eletrodo penetrava na célula, também eu podia ouvir o ruído de um potencial de ação. Não gosto do som de tiros, mas descobri que o “bang! bang! bang!” dos potenciais de ação era extremamente estimulante. A ideia de que eu havia conseguido fazer o eletrodo penetrar com sucesso na célula e estava, de fato, ouvindo o que ocorria do encéfalo do lagostim à medida que mensagens eram transmitidas parecia maravilhosamente íntimo. Eu estava me tornando um verdadeiro psicanalista: estava ouvindo os profundos e ocultos pensamentos do meu lagostim!

Se não tivesse sido exposto à empolgação de fazer pesquisa de fato, de realizar experimentos para descobrir algo novo, eu teria acabado por ter uma carreira muito diferente e, imagino, uma vida muito diferente.

Comecei a perceber que o que torna a ciência tão especial não são apenas os experimentos per se, mas também o contexto social, o sentido de igualdade entre estudante e professor, e a troca aberta, continuada e brutalmente franca de ideias e críticas.

Com base em meu estágio de 6 meses em seu laboratório, Grundfest indicou-me para uma posição como pesquisador nos Institutos Nacionais da Saúde (National Institutes of Health, NIH). Cheguei ao NIH em julho de 1957, logo após Brenda Milner publicar sua clássica pesquisa mostrando que memórias complexas – para pessoas, lugares e objetos – estão localizadas no hipocampo. Percebi que os problemas do armazenamento da memória – anteriormente território exclusivo de psicólogos e de psicanalistas – podiam agora ser abordados com os métodos da biologia celular. Quais dos mecanismos celulares para esse armazenamento? Eu me perguntava.

(continua)



QUADRO 25.1 A ROTA DA DESCOBERTA

Naquela época, ninguém sabia coisa alguma acerca das células nervosas do hipocampo. Pensei, então, que talvez as células nervosas que participam do armazenamento da memória pudessem ter propriedades distintas, que me fariam da memória!

Juntamente com Alden Spencer, um jovem colega do NIH, propus-me a estudar as propriedades das células nervosas do hipocampo. Éramos os primeiros cientistas no mundo a registrar sinais dessas células. Surpreendentemente, nosso trabalho mostrou que as células da região encefálica que codifica nossas mais caras memórias funcionam de modo bastante semelhante a outras células nervosas do encéfalo. Percebi, então, que essas células não nos falavam sobre a memória. Hávamos escalado o Monte Everest, mas não tínhamos uma vista desde lá.

Percebi depois que, para investigar a memória, eu precisaria estudar, não as células nervosas per se, mas as células nervosas durante uma experiência de aprendizado que levasse à formação de uma memória. Isso era muito difícil de fazer em uma estrutura complexa como o hipocampo: no final da década de 1950, nem mesmo sabíamos qual entrada sensorial afetava as células hipocámpais. Alden e eu tentamos entradas visuais, tácteis e auditivas, todas sem efeito. Convenci-me, então, de que, para ter sucesso em trazer o poder da biologia celular para o estudo do aprendizado e da memória, eu deveria tomar inicialmente uma abordagem muito diferente, uma abordagem reducionista. Meu primeiro passo deveria ser o estudo, não do caso mais complexo, mas do caso mais *simples* de armazenamento da memória – e estudá-lo no animal experimental mais simples e mais tratável que estivesse disponível.

Embora uma estratégia reducionista estivesse no reino da biologia tradicional, a maior parte dos pesquisadores era relutante em aplicá-la aos processos mentais, como o aprendizado e a memória. Desde o início, parecia-me que os mecanismos do aprendizado e da memória eram tão importantes para a sobrevivência, que deveriam estar conservados ao longo da evolução. Além disso, uma análise molecular do aprendizado, não importa quão simples fosse o animal ou a tarefa, provavelmente revelaria esses mecanismos.

Eu precisava desenvolver um sistema experimental no qual um comportamento reflexo simples, controlado por um pequeno grupo de células nervosas grandes e acessíveis, pudesse ser modificado por uma forma simples de aprendizado, como o condicionamento clássico. Apenas então eu poderia relacionar o comportamento observado de aprendizado do animal com eventos celulares e moleculares ocorrendo nos neurônios que controlam o comportamento.

Após considerar lagostins, lagostas, vermes e moscas, resolvi ficar com a lesma marinha *Aplysia*, que tem células nervosas extremamente grandes, as quais são propícias para se realizar registros. Uma das duas pessoas no mundo que trabalhavam com a *Aplysia* naquela época era Ladislav Tauc, de modo que passei o período de 1962 a 1963 em Paris com ele, e tenho trabalhado com a *Aplysia* desde então.

No início da década de 1960, não tínhamos um conjunto de referências para o estudo das bases biológicas da formação e do armazenamento da memória. Havia duas teorias conflitantes que prevaleciam. Uma era a abordagem do

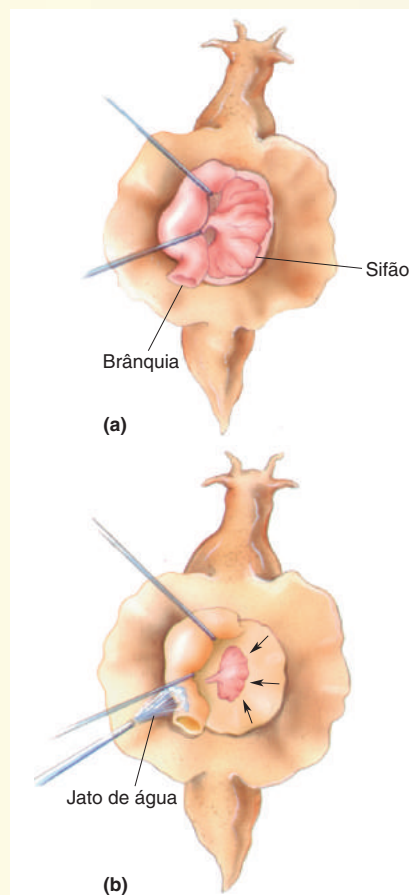
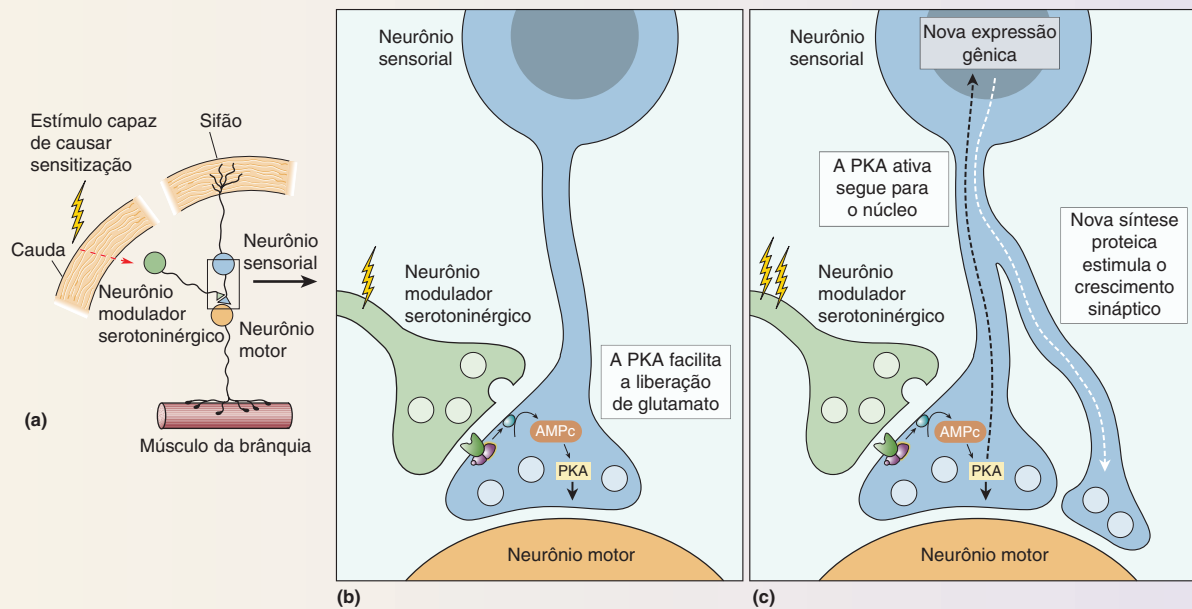


Figura A

O reflexo de retirada da brânquia na *Aplysia*. **(a)** O manto é removido para expor a brânquia em sua posição normal. **(b)** A brânquia retrai-se quando um jato de água é jogado sobre o sifão.

campo agregado, que assumia que a informação é armazenada no campo elétrico gerado pela atividade agregada de muitos neurônios. A outra era a abordagem das conexões celulares, derivada da ideia de Santiago Ramón y Cajal de que a memória é armazenada em uma mudança anatômica na força das conexões sinápticas entre as células nervosas (Cajal, 1894). Em 1948, Jerzy Konorski rebatizou o conceito de Cajal como “plasticidade sináptica” (Konorski, 1948).

Em meus estudos da *Aplysia*, meu trabalho enfocou os substratos celulares do reflexo de retirada de brânquia, que ocorre quando o sifão do animal é tocado (Figura A). Este reflexo sofre sensibilização (uma forma simples de aprendizado) quando um estímulo aversivo é aplicado à cauda do animal. Descobri que a memória de curto prazo resulta de um reforço transitório de conexões sinápticas preexistentes, devido a modificações de proteínas preexistentes, ao passo que a memória de longo prazo resulta de um reforço persistente das conexões sinápticas, possibilitado por alterações na expressão gênica, pela síntese de novas proteínas e pelo crescimento de novas conexões sinápticas. Descobri que o reforço

**Figura B**

Um mecanismo para a sensibilidade do reflexo de retirada da brânquia. **(a)** Um diagrama de circuitos simples, mostrando a circuitaria mínima para a sensibilidade do reflexo de retirada da brânquia. Um estímulo aversivo na cauda ativa neurônios moduladores serotoninérgicos, que influenciam a transmissão sináptica na sinapse sensorio-motora. **(b)** A serotonina estimula um aumento no AMPc e a consequente ativação da PKA no terminal nervoso sensorial, causando um aumento na quantidade de glutamato liberado quando o sifão é tocado. **(c)** A ativação repetida dos neurônios moduladores serotoninérgicos causa sensibilidade de longa duração, o que requer nova expressão gênica no núcleo e síntese proteica.

transitório resulta em um aumento na quantidade de neurotransmissor liberado pelo neurônio sensorial sobre o neurônio motor que controla a musculatura da brânquia. Esse aumento é produzido pela ativação, efetuada pelo estímulo na cauda, de neurônios moduladores serotoninérgicos (Figura B, parte a). A serotonina aumenta a força da sinapse entre os neurônios sensoriais e motores, por meio do aumento, nos neurônios sensoriais, da concentração de AMPc, uma molécula sinalizadora intracelular que ativa a proteína-quinase A (PKA). De modo similar, quando simplesmente injetamos AMPc diretamente no neurônio sensorial, o resultado foi um aumento na liberação do transmissor (glutamato) na fenda sináptica, reforçando, assim, temporariamente a conexão com o neurônio motor (Figura B, parte b).

A partir de 1980, as novas informações e os métodos da biologia molecular nos permitiram identificar mecanismos comuns da memória de curta duração em diferentes animais e investigar como a memória de curta duração é convertida em memória de longa duração. Descobrimos que, após a sensibilidade de longa duração, a PKA move-se para o núcleo e ativa a expressão gênica, levando à síntese de novas proteínas e a um aumento de duas vezes no número de conexões sinápticas estabelecidas pelos neurônios sensoriais da *Aplysia* (Figura B, parte c). Além disso, os dendritos dos neurônios motores, que recebem sinais dos neurônios sensoriais, crescem e remodelam-se para acomodar as entradas sensoriais adicionais.

Juntos, esses estudos celulares iniciais acerca de comportamentos simples forneceram evidências diretas apoiando

a sugestão de Cajal de que as conexões sinápticas entre os neurônios não são imutáveis; elas podem ser modificadas no aprendizado, e essas modificações anatômicas têm boas probabilidades de serem importantes no armazenamento da memória. No reflexo de retirada de brânquia da *Aplysia*, mudanças na força sináptica ocorrem não apenas em conexões entre neurônios sensoriais e motores, mas também nas conexões entre neurônios sensoriais e interneurônios. Assim, mesmo em um reflexo simples, a memória parece estar distribuída em múltiplos sítios. Estudos mostraram, ainda, que uma única conexão sináptica é capaz de ser modificada de formas opostas por distintas formas de aprendizado e por diferentes períodos de tempo, como um paralelo com diferentes estágios da memória.

Por volta de 1980, meu progresso com a *Aplysia* havia sido tão animador, que consegui a coragem de retornar ao hipocampo. Ali, como Charles Darwin teria previsto, verifiquei que, uma vez que a natureza descobre uma solução que funciona, ela se atém a essa solução. Em outras palavras, os mesmos princípios gerais que governam o armazenamento das memórias de curto e de longo prazo nos animais simples também se aplicam aos animais complexos.

Referências

- Cajal SR. 1894. The Croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society, London* 55: 344-468.
 Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge, MA: University Press.

Reforçando Sinapses

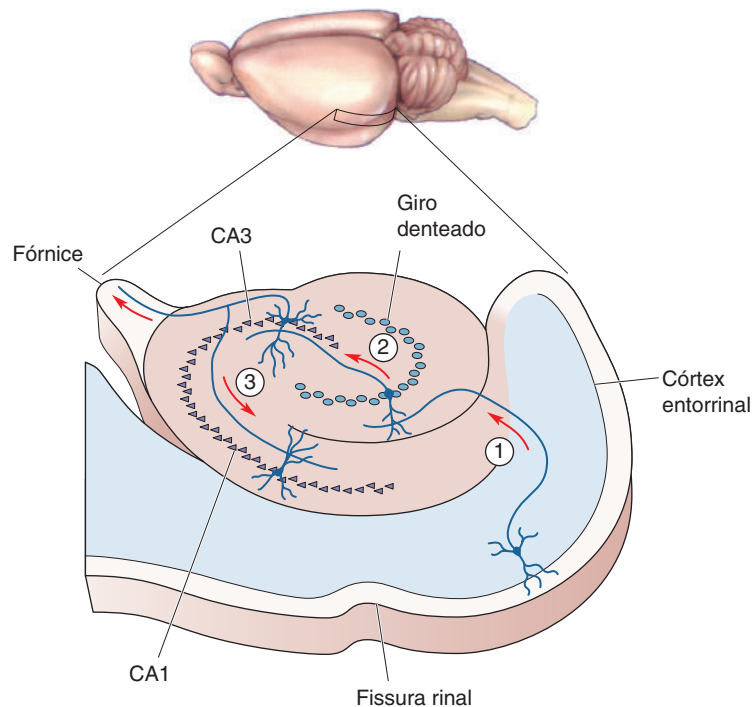
A observação de modelos de redes neurais, como aquele mostrado na Figura 25.4, indica que tanto o aumento quanto a diminuição da força de determinadas sinapses em relação a outras (pesos sinápticos) pode mudar a seletividade neuronal e armazenar informação. Começaremos nossa discussão acerca de como ocorre essa plasticidade sináptica com a **potenciação de longa duração (LTP)**, do inglês, *long-term potentiation*), originalmente descoberta no hipocampo, uma região do encéfalo crítica para a formação da memória. (A LTP também foi discutida no contexto do desenvolvimento encefálico no Capítulo 23.)

Anatomia do Hipocampo. O hipocampo consiste em duas finas camadas de neurônios, dobradas uma sobre a outra. Uma dessas camadas é denominada **giro denteado**, e a outra é o **corno de Ammon**. O corno de Ammon tem quatro divisões, das quais nos preocuparemos apenas com duas: **CA3** e **CA1** (CA quer dizer *cornu Ammonis*, do latim para “corno de Ammon”).

Lembre-se, do Capítulo 24, que uma importante aferência para o hipocampo é o **córtex entorrinal**. O córtex entorrinal envia informações ao hipocampo através de um feixe de axônios, chamado de **via perforante**. Os axônios da via perforante estabelecem sinapses em neurônios do giro denteado. Os neurônios do giro denteado projetam axônios (chamados de fibras musgosas) que estabelecem sinapses em células de CA3. As células de CA3 projetam axônios que se ramificam. Um ramo deixa o hipocampo através do fórnice. O outro ramo, chamado de **colateral de Schaffer**, estabelece sinapses em neurônios de CA1. Essas conexões, resumidas na Figura 25.5, são, às vezes, chamadas de *circuito trissináptico*, pois três conjuntos de conexões sinápticas estão envolvidos:

1. Córtex entorrinal → giro denteado (via perforante)
2. Giro denteado → CA3 (fibras musgosas)
3. CA3 → CA1 (colaterais de Schaffer)

Devido à sua estrutura e à sua organização bastante simples, o hipocampo é o lugar ideal para estudar a transmissão sináptica no encéfalo de mamíferos.



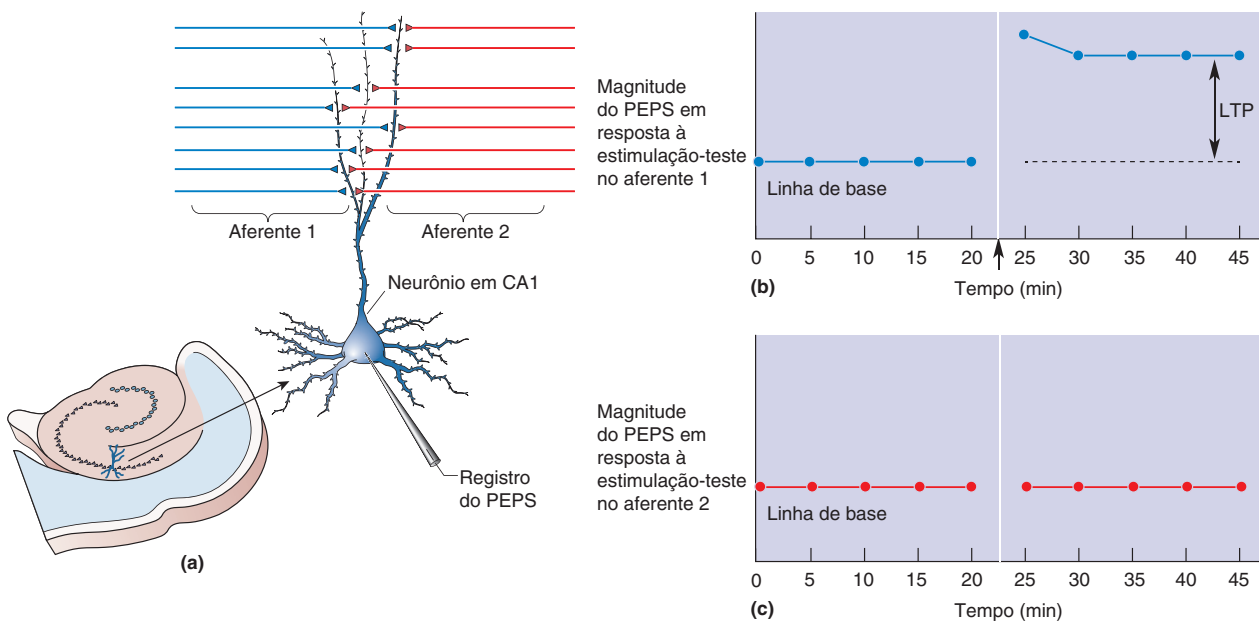
► FIGURA 25.5

Alguns microcircuitos do hipocampo. ① A informação flui a partir do córtex entorrinal, pela via perforante, até o giro denteado. ② As células granulares do giro denteado projetam axônios, denominados fibras musgosas, que estabelecem sinapses com neurônios piramidais na área CA3. ③ Os axônios dos neurônios de CA3, denominados colaterais de Schaffer, estabelecem sinapses com neurônios piramidais na área CA1.

No final da década de 1960, os pesquisadores descobriram que o hipocampo podia, de fato, ser removido do encéfalo (geralmente em experimentos em animais) e cortado como um pão, e as fatias resultantes podiam ser mantidas vivas *in vitro* por muitas horas. Nessa *preparação de fatias cerebrais*, tratos de fibras podiam ser estimulados eletricamente, e respostas sinápticas, registradas. Uma vez que as células nas fatias podem ser observadas, eletrodos de estimulação e de registro podem ser posicionados com a precisão que anteriormente só era possível em preparações obtidas de invertebrados. Essa preparação com fatias encefálicas facilitou muito o estudo da LTP.

Propriedades da LTP em CA1. Em 1973, Timothy Bliss e Terje Lømo, trabalhando juntos na Noruega, fizeram uma importante descoberta sobre o hipocampo. Eles descobriram que a estimulação elétrica breve e de alta frequência de sinapses da via perforante sobre os neurônios do giro dentado produzia LTP. Foi subsequentemente mostrado que a maior parte das sinapses excitatórias (e muitas das inibitórias) pode apresentar LTP, e que os mecanismos podem variar de um tipo sináptico para outro. A compreensão mais sofisticada da LTP veio, contudo, do estudo das sinapses das colaterais de Schaffer sobre os neurônios piramidais de CA1 em preparações de fatias encefálicas. Essa LTP será nosso foco a seguir.

Em um experimento típico, a efetividade das sinapses das colaterais de Schaffer é monitorada mediante a aplicação de um breve estímulo elétrico em um feixe de axônios pré-sinápticos, seguida da medida do PEPS resultante em um neurônio pós-sináptico em CA1 (Figura 25.6). Em geral, essa estimulação-teste é aplicada a cada minuto durante 15 a 30 minutos, para assegurar que a linha de base seja estável. Então, para induzir a LTP, os mesmos axônios recebem um **estímulo tetânico**, que é uma breve sequência de estímulos de alta

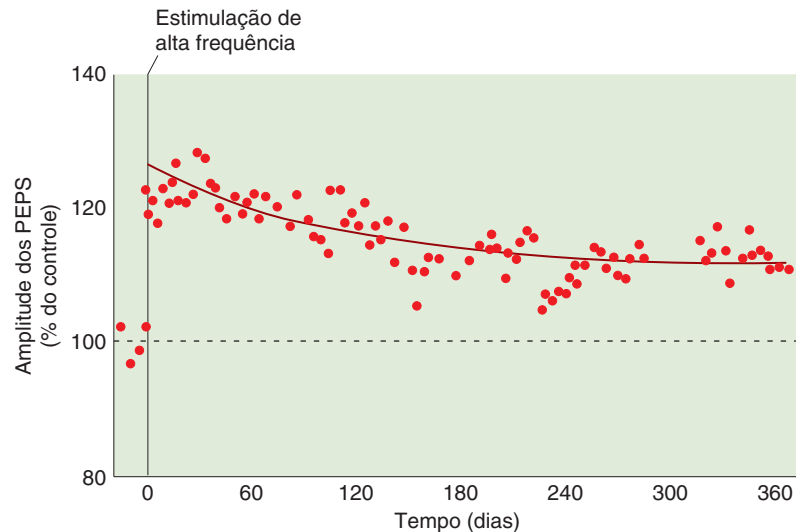


▲ FIGURA 25.6

Potenciação de longo prazo em CA1. (a) A resposta de um neurônio em CA1 é registrada enquanto dois aferentes são estimulados alternadamente. A LTP é induzida no aferente 1 pela aplicação de um tétano nesse aferente. (b) O gráfico mostra um registro do experimento. O tétano aplicado ao aferente 1 (seta) provoca uma resposta potenciada ao estímulo desse aferente. (c) A LTP é específica em relação ao sinal de entrada, de modo que não há alteração na resposta ao aferente 2 após um tétano ser aplicado ao aferente 1.

► FIGURA 25.7

A LTP pode durar um longo, longo tempo. Neste experimento, a LTP foi induzida com estimulação tetânica utilizando-se eletrodos implantados no hipocampo de um rato acordado. Cada ponto é a amplitude do PEPS evocado com a estimulação elétrica das sinapses que haviam sofrido a estimulação tetânica. A LTP ainda podia ser evidenciada após um ano. (Fonte: adaptada de Abraham et al., 2002.)



frequência (geralmente, 50-100 estímulos a uma taxa de 100/s). Normalmente, esse tétano induz a LTP, e estimulações subsequentes evocam um PEPS que é muito maior do que aquele observado durante a determinação inicial da linha de base. Em outras palavras, o tétano modificou as sinapses estimuladas, de modo que elas são mais efetivas. Outras entradas sinápticas que não receberam estímulos tetânicos no mesmo neurônio não mostram LTP. Essa propriedade, de que apenas os aferentes ativos mostram plasticidade sináptica, é chamada de **especificidade à entrada** (ou à aferência).

Uma característica notável dessa plasticidade é que ela pode ser induzida por um breve tétano que dure menos de um segundo, consistindo em estímulos dentro de frequências que coincidam com os valores normais de disparo axonal. Uma segunda característica importante da LTP é sua longevidade. A LTP induzida em CA1 de animais acordados pode durar muitas semanas, possivelmente toda a vida (Figura 25.7). Não é de se admirar que essa forma de plasticidade sináptica tenha atraído interesse como um candidato a mecanismo da memória declarativa.

Estudos subsequentes têm mostrado que a estimulação de alta frequência não é uma necessidade absoluta para obtermos uma LTP. Em vez disso, o que é necessário é que as *sinapses estejam ativas ao mesmo tempo que o neurônio pós-sináptico em CA1 é fortemente despolarizado*. Para se alcançar a despolarização necessária com um tétano, (1) as sinapses devem ser estimuladas em frequências altas o suficiente para causar a somação temporal dos PEPSSs, e (2) um número suficiente de sinapses deve ser ativado simultaneamente para causar uma somação espacial significativa dos PEPSSs. Essa segunda condição é chamada de **cooperatividade**, uma vez que as sinapses ativas conjuntamente devem cooperar para produzir uma despolarização suficiente para causar a LTP.

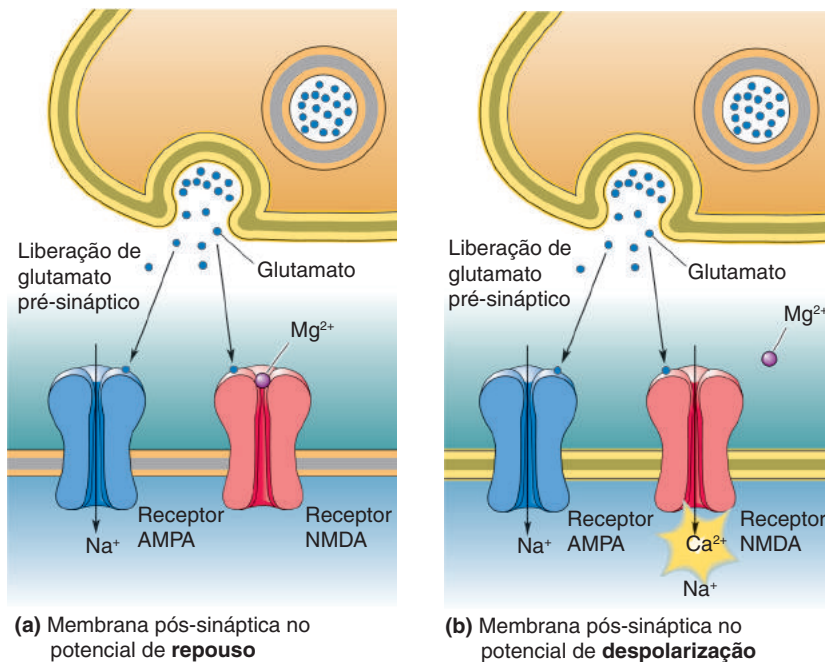
Considere, por um momento, como a propriedade de cooperatividade da LTP hipocampal pode ser utilizada para formar associações. Imagine um neurônio hipocampal recebendo aferências sinápticas a partir de três origens: I, II e III. Inicialmente, nenhuma aferência individualmente é forte o suficiente para evocar um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Agora, imagine que as aferências I e II disparam repetidamente ao mesmo tempo. Devido à somação espacial, as aferências I e II são agora capazes de disparar o neurônio pós-sináptico e causar LTP. Apenas as sinapses ativas serão potencializadas, e estas,

é claro, são aquelas das aferências I e II. Agora, devido à potenciação de suas sinapses, *tanto* a aferência I *quanto* a aferência II podem causar o disparo do neurônio pós-sináptico (porém não a aferência III). Assim, a LTP provocou uma associação entre as aferências I e II. Desse modo, a visão de um pato poderia tornar-se associada ao som de seu “quack” (eles frequentemente ocorrem ao mesmo tempo), mas não com o latido de um cão.

Falando de associações, você se lembra da ideia da sinapse de Hebb, introduzida no Capítulo 23 para explicar certos aspectos do desenvolvimento visual? A LTP em CA1 é Hebbiana: aferências que disparam juntas estabelecem circuitos em conjunto.

Mecanismos da LTP em CA1. Os receptores do glutamato medeiam a transmissão excitatória sináptica no hipocampo. Os íons Na^+ passando através de um receptor glutamatérgico do tipo AMPA causam um PEPS na sinapse entre a colateral de Schaffer e a célula piramidal em CA1. Os neurônios em CA1, contudo, também apresentam *receptores NMDA* pós-sinápticos. Lembre-se que esses receptores glutamatérgicos têm a rara propriedade de conduzir íons Ca^{2+} , mas apenas quando o glutamato se liga a eles e a membrana pós-sináptica está suficientemente despolarizada para deslocar o íon Mg^{2+} que bloqueia o canal (Figura 25.8). Assim, a entrada de Ca^{2+} através do receptor NMDA sinaliza especificamente que elementos pré e pós-sinápticos estão ativos ao mesmo tempo (Quadro 25.2).

Evidências consideráveis agora ligam esse aumento na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ na pós-sinapse à indução da LTP. Por exemplo, a indução de LTP é prevenida se receptores NMDA são inibidos farmacologicamente, ou se o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ na pós-sinapse é impedido pela injeção de um quelante de Ca^{2+} no neurônio



▲ FIGURA 25.8

Receptores NMDA ativados por atividade simultânea pré e pós-sináptica. (a) A ativação pré-sináptica causa a liberação de glutamato, que age sobre receptores pós-sinápticos dos tipos NMDA e AMPA. No potencial de membrana de repouso (negativo), os receptores NMDA permitem pouca passagem de corrente iônica, pois estão bloqueados com Mg^{2+} . (b) Quando a liberação de glutamato coincide com despolarização o suficiente para deslocar o Mg^{2+} , então Ca^{2+} entra no neurônio pós-sináptico via receptor NMDA.



QUADRO 25.2 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

Plasticidade Sináptica: Precisão Temporal É Tudo

Quando um número suficiente de sinapses é ativado ao mesmo tempo, o neurônio pós-sináptico fica suficientemente despolarizado para poder disparar um potencial de ação. Donald Hebb propôs que cada sinapse individual se torna um pouco mais forte quando participa com sucesso no disparo de um neurônio pós-sináptico. O fenômeno da LTP chega perto de satisfazer o ideal de Hebb. A sinapse torna-se mais forte quando o glutamato liberado pelo terminal pré-sináptico se liga aos receptores NMDA pós-sinápticos e a membrana pós-sináptica está fortemente despolarizada, de modo suficiente para deslocar o Mg^{2+} do canal do receptor NMDA.

Há um papel para os potenciais de ação pós-sinápticos nessa “forte” despolarização? A primeira evidência de que uma adequada precisão temporal em relação aos potenciais de ação pós-sinápticos fosse importante para a LTP foi obtida no início da década de 1980 por William Levy e Oswald Steward, na Universidade da Virgínia. Eles descobriram que a LTP acontecia se um potencial de ação pós-sináptico ocorresse simultaneamente com, ou ligeiramente após, a liberação pré-sináptica de glutamato. Os potenciais de ação, no entanto, são gerados no soma em resposta à despolarização da membrana além do limiar. Já que isso ocorre em um lugar distante das sinapses da árvore dendrítica, supôs-se por algum tempo que a ocorrência dos potenciais em ponta (espigas) não era importante para o mecanismo da potenciação sináptica. O importante era a forte despolarização no dendrito, devida ao somatório das correntes sinápticas, o que, por coincidência, era geralmente também suficiente para evocar um potencial de ação pós-sináptico.

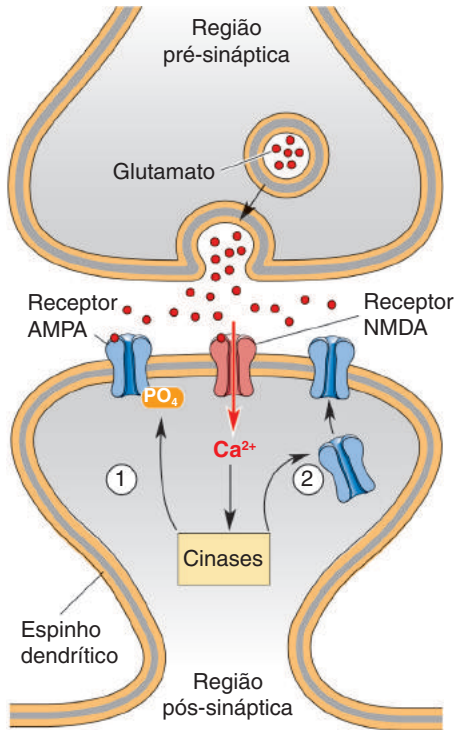
Se por um lado é verdade que a chave seja uma forte despolarização pós-sináptica, os pesquisadores investigaram

novamente o papel dos potenciais de ação pós-sinápticos na LTP. Esse novo interesse resultou da descoberta de que potenciais de ação gerados no soma podem, na verdade, propagar-se “de volta” para os dendritos em algumas células. Assim, Henri Markram, Bert Sakmann e colaboradores, no Instituto Max Planck, investigaram o que ocorre quando um potencial em ponta pós-sináptico é gerado (usando um microeletrodo) em vários intervalos de tempo antes ou após um PEPS. Eles descobriram que, se um potencial de ação pós-sináptico segue-se ao PEPS dentro de cerca de 50 ms, ocorre a potenciação da sinapse. Nada acontece em resposta ao potencial de ação ou ao PEPS se eles ocorrem isoladamente; a LTP resulta especificamente da precisão temporal entre o PEPS e o potencial de ação, exatamente como Hebb havia sugerido. Além disso, a precisão temporal necessária para a LTP, segundo esses estudos, concorda bastante com aquela originalmente relatada por Levy e Steward. Esse é um exemplo do que agora é denominada *plasticidade dependente do tempo de disparo*.

Qual é o fenômeno responsável pelo efeito promotor da LTP apresentado por um potencial de ação que se propaga de volta para os dendritos? A resposta, naturalmente, é a forte despolarização. Os receptores NMDA têm alta afinidade por glutamato, de modo que o transmissor permanece ligado ao receptor por diversas dezenas de milissegundos. Esse glutamato ligado, contudo, nada faz se a membrana pós-sináptica não estiver fortemente despolarizada, pois o canal está obstruído pelo Mg^{2+} . A ocorrência do potencial de ação neste momento é suficiente para “acordar” esses receptores adormecidos, pois causa a ejeção do Mg^{2+} . Assim, desde que haja glutamato ainda ligado ao receptor, o Ca^{2+} entrará na célula e disparará o mecanismo da LTP.

pós-sináptico. O aumento na $[Ca^{2+}]_i$ ativa duas proteínas-quinase: a *proteína-quinase C* e a *proteína-quinase II dependente de cálcio-calmodulina*, também conhecida como CaMKII. Lembre-se, dos Capítulos 5 e 6, que as proteínas-quinase regulam outras proteínas por fosforilação (ligando grupos fosfato a elas).

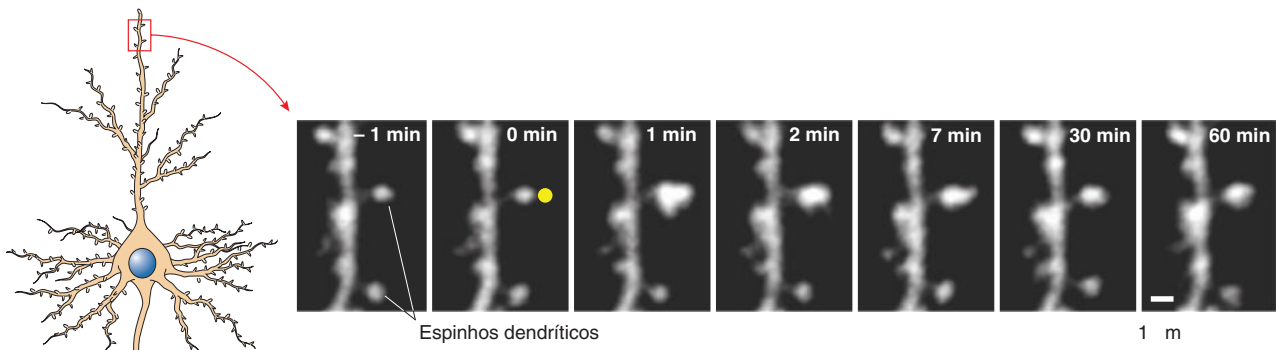
Após o aumento na $[Ca^{2+}]_i$ na pós-sinapse e a ativação de quinases, a trilha molecular que leva a uma sinapse potenciada se torna mais difícil de ser seguida. Estudos recentes sugerem que essa trilha possa, na verdade, ramificar-se (Figura 25.9). Uma via parece levar a um aumento na efetividade de receptores AMPA pós-sinápticos preexistentes, por meio de sua fosforilação. A fosforilação do receptor AMPA, seja pela proteína-quinase C, seja pela CaMKII, leva a uma alteração na proteína, o que aumenta a condutância iônica do canal. A outra via leva à inserção de receptores AMPA inteiramente novos na membrana pós-sináptica. De acordo com um modelo corrente, organelas vesiculares “salpicadas” de (novos) receptores AMPA repousam, esperando, próximas à membrana pós-sináptica. Em resposta à ativação da CaMKII, a membrana das vesículas funde-se com a membrana pós-sináptica, e os novos receptores AMPA são inseridos na sinapse. Essa adição de certa quantidade de membrana causa o “inchaço” da sinapse (Figura 25.10).



◀ FIGURA 25.9

Vias para a expressão de LTP em CA1. O Ca^{2+} que entra através do receptor NMDA ativa proteínas-cinase. Isso causa LTP por ① alterar a efetividade de receptores AMPA pós-sinápticos preexistentes ou ② estimular a inserção de novos receptores AMPA.

Há também evidências indicando alterações na estrutura sináptica após a LTP. Em especial, os espinhos dendríticos pós-sinápticos parecem brotar e formar novos contatos sinápticos com axônios. Assim, após a LTP, um único axônio pode estabelecer múltiplas sinapses no mesmo neurônio pós-sináptico, o que não é o padrão normal em CA1. Esse brotamento de sinapses aumenta não apenas a superfície pós-sináptica responsiva, mas também a probabilidade de que um potencial de ação no axônio dispare a liberação pré-sináptica de glutamato.



▲ FIGURA 25.10

O crescimento de espinhos após a LTP. Um segmento de dendrito foi preenchido com um corante fluorescente e é observado em um tecido vivo utilizando um microscópio especial. Após a LTP, os espinhos crescem e, às vezes, brotam para acomodar novas sinapses. Cada imagem é uma foto do dendrito em um momento diferente, indicado no canto superior direito (em minutos). No tempo marcado como 0 min, o ponto amarelo indica que este espinho foi estimulado repetidamente com glutamato para induzir LTP. Após a LTP, o espinho cresceu para acomodar mais receptores AMPA. (As fotos são cortesia do Dr. Miquel Bosch, Instituto de Tecnologia de Massachusetts.)

Enfraquecendo Sinapses

Vimos em nosso modelo simples de rede neural, na Figura 25.4, que a informação pode ser armazenada como aumentos ou diminuições na eficiência sináptica. Lembre-se da teoria de Hebb de que uma sinapse se torna mais forte, ou potenciada, quando sua atividade se correlaciona à forte ativação do neurônio pós-sináptico por outros impulsos convergentes. Uma extensão da teoria de Hebb, desenhada para explicar a regulação bidirecional (i.e., para mais ou para menos) da força sináptica, é a **teoria BCM**, assim denominada devido a seus autores, Elie Bienenstock, Leon Cooper e Paul Munro, trabalhando na Universidade Brown.

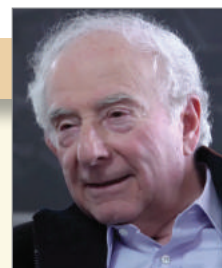
Após compartilhar o Prêmio Nobel de Física, em 1972, pelo desenvolvimento de uma teoria da supercondutividade, Cooper tornou-se interessado no problema do armazenamento da memória por grandes redes de neurônios (Quadro 25.3). Ele e seus estudantes, Bienenstock e Munro, reconheceram que alterações dependentes da experiência na seletividade do estímulo neuronal refletem as modificações sinápticas que armazenam a memória em redes neurais e estabeleceram uma “regra do aprendizado” sináptico para explicar como as sinapses apresentam



QUADRO 25.3 A ROTA DA DESCOBERTA

Memórias da Memória

por Leon Cooper



Muitas vezes me perguntam: “O que o levou da física para as neurociências?”. A melhor resposta que sou capaz de dar é repetir a resposta de Humphrey Bogart para Claude Rains em *Casablanca*: “Eu estava mal-informado”. Após a publicação de nossa teoria acerca da supercondutividade, trabalhei em outros problemas de “muitos elétrons”. Passei a acreditar que as técnicas matemáticas que usávamos poderiam ser aplicadas a problemas de “muitos neurônios”. Embora algumas delas, de fato, tenham se mostrado úteis, na maior parte dos casos elas eram irrelevantes. Contudo, o mais útil talvez tenha sido minha convicção de que a teoria, essencial nas ciências físicas, seria essencial também nas neurociências.

Assim, quando perambulei para fora das alturas da física teórica para a planície do problema do encéfalo, meus primeiros esforços voltaram-se no sentido de tentar construir redes de neurônios que mostrassem algumas das características qualitativas associadas com o que chamei de memória animal. Um sucesso inicial foi a sedução que me atraiu mais para o interior desse domínio exótico. É essa jornada que descreverei.

Percebemos, no início da década de 1970, que redes de neurônios podem formar representações distribuídas do mundo que são “associativas” (a evocação de uma memória pode levar à evocação de outra memória, ligada à primeira pela experiência) e “são endereçadas via conteúdo” (as memórias são acessadas por conteúdo e não por um endereço físico na rede). Essas representações são resistentes à perda de neurônios e sinapses individuais e, assim, seriam candidatas a substrato para o armazenamento da memória no encéfalo. Todavia, como essas representações podem ser construídas em redes de neurônios? Isto é, como pode a eficácia

de um grande número de sinapses que constituem as redes neuronais ser ajustada para se obter um mapeamento que corresponda a uma memória adequada?

Isso poderia ocorrer se uma modificação sináptica (ou aprendizado) seguisse a famosa regra de Hebb. No entanto, as modificações sinápticas de Hebb necessitam ser estabilizadas. Elie Bienenstock, Paul Munro e eu propusemos, então, em 1982, uma forma de modificação sináptica bidirecional, que combina modificação Hebbiana – potenciação sináptica que ocorre quando neurônios pré e pós-sinápticos são ambos fortemente ativados – com enfraquecimento sináptico “anti-Hebbiano”, que ocorre quando a atividade pré-sináptica acontece na ausência de uma forte resposta pós-sináptica. Propusemos, ainda, que o nível crítico de resposta pós-sináptica no qual a polaridade da modificação sináptica é alterada de enfraquecimento para fortalecimento, chamado de “limiar da modificação”, varia de acordo com a história da atividade da célula pós-sináptica. Juntas, essas pressuposições levaram à estabilização e a várias outras propriedades desejáveis. A teoria resultante tornou-se conhecida como modificação sináptica BCM.

No final da década de 1980, comecei uma colaboração longa e frutífera com Mark Bear, que estava então na Universidade Brown. Mark e seus estudantes realizaram experimentos para testar a validade das suposições BCM em sinapses glutamérgicas excitatórias no córtex cerebral. A forma da função de modificação sináptica BCM foi confirmada inicialmente por Dudek e Bear (1992) no hipocampo, e Kirkwood e Bear (1994) mostraram que o mesmo resultado era observado no córtex visual. Desde então, achados similares foram confirmados em muitas regiões diferentes do neocórtex em muitas espécies de

potenciação ou depressão à medida que o ambiente sensorial é alterado. Uma pressuposição-chave da teoria BCM, publicada em 1982, é que as sinapses sofrem enfraquecimento sináptico, em vez de LTP, quando estiverem ativas ao mesmo tempo que a célula pós-sináptica estiver apenas fracamente despolarizada por outras aferências. Essa ideia inspirou uma busca pela depressão sináptica de longa duração na área CA1 do hipocampo, utilizando-se estímulos que eram desenhados para evocar uma modesta resposta pós-sináptica. Em 1992, Serena Dudek e Mark Bear, trabalhando juntos na Universidade Brown, mostraram que a estimulação tetânica das colaterais de Schaffer em baixas frequências (1-5 Hz) produz, de fato, enfraquecimento sináptico (Figura 25.11). Uma vez que isso ocorre apenas nas sinapses estimuladas, é frequentemente denominado **depressão de longa duração (LTD, do inglês, long-term depression) homossináptica**.

Foi agora estabelecido experimentalmente que a plasticidade bidirecional de muitas sinapses corticais é governada por duas regras simples:

1. A transmissão sináptica que ocorre ao mesmo tempo que uma forte despolarização do neurônio pós-sináptico causa LTP das sinapses ativas.

animais, tanto jovens quanto velhos. De especial interesse são dados mostrando que os mesmos princípios de plasticidade sináptica se aplicam ao córtex inferotemporal humano, uma região que se acredita ser um repositório das memórias visuais. Juntos, esses dados dão suporte à ideia de que princípios muito semelhantes orientam a plasticidade sináptica em muitas espécies em regiões amplamente diferentes do encéfalo.

De acordo com a teoria BCM, o limiar de modificação, θ_m , deve variar em função da história de atividade pós-sináptica cortical. Um teste experimental dessa hipótese foi relatado inicialmente por Kirkwood, Marc Rioult e Bear (1996). Eles compararam a função de modificação sináptica no córtex visual de animais normais àquela observada no córtex visual de animais criados em completa escuridão e descobriram uma modificação desta função, de acordo com o postulado teórico. Elizabeth Quinlan, Ben Philpot e Bear, em colaboração com Richard Hugarir, da Faculdade de Medicina Johns Hopkins, seguiram com os experimentos e demonstraram, em 1999, que a razão entre duas subunidades distintas do receptor NMDA cortical é ajustada de acordo com a história de ativação do córtex, fornecendo um mecanismo potencial para o deslocamento do limiar de modificação.

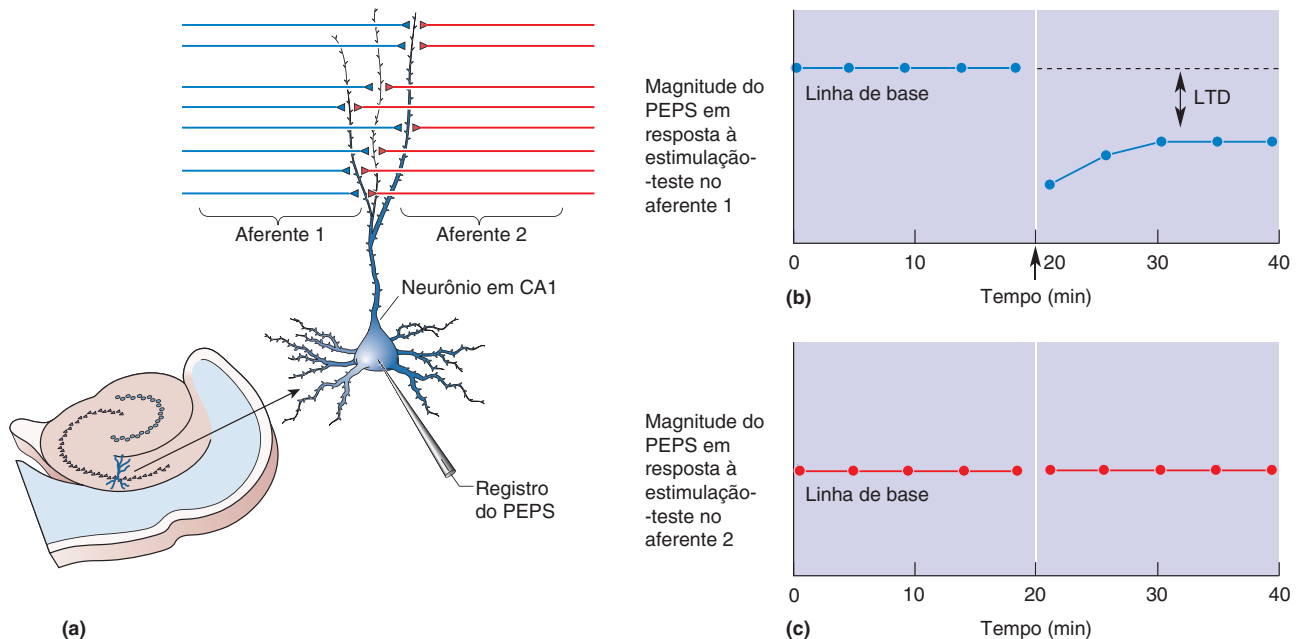
Meus estudantes, Nathan Intrator, Harel Shouval, Brian Blais e muitos outros pesquisadores, utilizando análises e simulações, têm demonstrado que consequências de modificações sinápticas BCM em redes modeladas segundo o córtex visual estão de acordo com as observações experimentais acerca dos deslocamentos na seletividade neuronal que são encontrados ao criar os animais em vários ambientes visuais. Assim, a teoria BCM fornece uma ponte entre os mecanismos moleculares das modificações sinápticas e as propriedades do armazenamento distribuído da informação em nível de sistemas.

Dado o nível de ceticismo mostrado quando ideias de modificações sinápticas foram discutidas 40 anos atrás, creio

ser razoável dizer que fizemos progressos consideráveis. Nosso objetivo inicial era construir uma estrutura teórica relevante para um processo encefálico fundamental que fosse suficientemente concreta, de modo que pudesse ser testada experimentalmente, e esse objetivo foi atingido. É especialmente gratificante que a teoria inspirou experimentos, os quais, além de confirmarem vários postulados e previsões de nossa teoria, levaram à descoberta de novos fenômenos, como a depressão homossináptica de longa duração e a metaplasticidade. Além disso, o que é possivelmente ainda mais importante, tivemos um excelente exemplo da frutífera interação entre neurociências teórica e experimental.

Referências

- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience* 2:32-48.
- Blais B, Cooper LN, Shouval H. 2000. Formation of direction selectivity in natural scene environments. *Neural Computation* 12:1057-1066.
- Blais BS, Intrator N, Shouval HZ, Cooper LN. 1998. Receptive field formation in natural scene environments: comparison of single-cell learning rules. *Neural Computation* 10:1797-1813.
- Dudek SM, Bear MF. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 89:4363-4367.
- Kirkwood A, Bear MF. 1994. Homosynaptic long-term depression in the visual cortex. *Journal of Neuroscience* 14:3404-3412.
- Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. 1996. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 381:526-528.
- Quinlan EM, Philpot BD, Hugarir RL, Bear MF. 1999. Rapid, experience-dependent expression of synaptic NMDA receptors in visual cortex in vivo. *Nature Neuroscience* 2:352-357.
- Shouval H, Intrator N, Cooper LN. 1997. BCM network develops orientation selectivity and ocular dominance in natural scene environment. *Vision Research* 37:3339-3342.



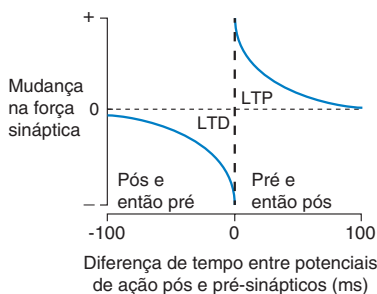
▲ FIGURA 25.11

LTD homossináptica no hipocampo. (a) A resposta de um neurônio em CA1 é registrada enquanto dois aferentes são estimulados alternadamente. A LTD é induzida no aferente 1 pela aplicação de um tétano de 1 Hz nesse aferente. (b) O gráfico mostra um registro do experimento. O tétano de baixa frequência aplicado ao aferente 1 (seta) provoca uma resposta diminuída ao estímulo desse aferente. (c) A LTD é específica quanto ao aferente, de modo que não há alteração na resposta ao aferente 2 após um tétano no aferente 1.

2. A transmissão sináptica que ocorre ao mesmo tempo que a despolarização fraca ou modesta do neurônio pós-sináptico causa LTD das sinapses ativas.

Embora essas regras se apliquem a muitas sinapses corticais, é importante considerar que a LTD é uma forma de plasticidade sináptica utilizada em muitas estruturas. As propriedades e os mecanismos da LTD variam de um tipo de sinapse para outro (Quadro 25.4). Em algumas sinapses, a precisão temporal dos potenciais de ação pré e pós-sinápticos é uma variável-chave. Como discutimos no Quadro 25.2, a LTP pode ocorrer quando o PEPS causado pela liberação sináptica de glutamato *precede* um potencial de ação no neurônio pós-sináptico; este é um exemplo de **plasticidade dependente da precisão temporal de potenciais de ação**. Em muitas dessas mesmas sinapses, a LTD pode, por sua vez, ocorrer quando o PEPS causado pela liberação de glutamato *vem após* um potencial de ação pós-sináptico (Figura 25.12).

Assim como no caso da LTP, sabemos mais acerca do mecanismo da LTD homossináptica na área CA1 do hipocampo, de modo que este será nosso foco aqui.



▲ FIGURA 25.12

Plasticidade dependente da sincronia de potenciais de ação. Quando potenciais de ação pós-sinápticos se seguem consistentemente aos PEPS induzidos por potenciais pré-sinápticos, a sinapse torna-se mais forte. Contudo, quando os potenciais de ação pós-sinápticos consistentemente precedem os PEPS, a sinapse torna-se mais fraca. Este gráfico relaciona as mudanças na força sináptica com a diferença relativa de tempo.

Mecanismos da LTD em CA1. Nas sinapses das colaterais de Schaffer com CA1, duas formas distintas de LTD homossináptica foram descritas. A primeira a ser descoberta mostrou depender da ativação do receptor NMDA. A segunda forma, descoberta poucos anos após, requer a ativação de *receptores glutamatergicos metabotrópicos (mGluRs)* acoplados a proteínas G. Aqui, enfocaremos nosso estudo na LTD dependente de receptores NMDA.

Uma vez que os receptores NMDA permitem a entrada de Ca^{2+} no neurônio pós-sináptico, não foi uma surpresa descobrir que um aumento na $[\text{Ca}^{2+}]$ na pós-sinapse era necessário para disparar a LTD. Contudo, como pode o



QUADRO 25.4 ALIMENTO PARA O CÉREBRO

O Ample Mundo da Depressão Sináptica de Longa Duração

Vimos, no Capítulo 14, que o cerebelo é importante para o aprendizado e a memória de habilidades motoras. O raro circuito do córtex cerebelar sugeriu a David Marr, da Universidade de Cambridge, como poderia ocorrer esse aprendizado. As eferências do córtex cerebelar surgem de grandes neurônios, chamados de *células de Purkinje*, e essas células recebem dois sinais de entrada convergentes. Cada célula de Purkinje recebe sinais de entrada de uma única *fibra trepadeira*, que se origina de um núcleo no bulbo, chamado de oliva inferior. As sinapses das fibras trepadeiras são muito poderosas e sempre fazem as células de Purkinje dispararem potenciais de ação. As *fibras paralelas*, que provêm de células granulares do cerebelo, fornecem a segunda via de entrada, e a organização é muito diferente. Cada célula de Purkinje recebe sinapses fracas das fibras paralelas de até 100 mil diferentes células granulares. Marr propôs que essa convergência incomum de sinais de entrada originados de fibras paralelas e trepadeiras sobre os dendritos das células de Purkinje tem função relacionada ao aprendizado motor. Ele propôs (1) que os impulsos aferentes das fibras trepadeiras fornecem sinais de erro, indicando que um movimento falhou em relação às expectativas, e (2) que as correções são feitas pelo ajuste na efetividade das conexões (ou sinapses) das fibras paralelas na célula de Purkinje. A teoria foi modificada por James Albus, do Goddard Space Flight Center, em Greenbelt, Maryland, para prever explicitamente LTD nas sinapses das fibras paralelas se esta sinapse estiver ativa ao mesmo tempo que a aferência da fibra trepadeira na célula de Purkinje pós-sináptica.

Masao Ito e colaboradores, da Universidade de Tóquio, testaram essa ideia pareando estimulação elétrica das fibras trepadeiras com estimulação das fibras paralelas. O mais notável foi que, após esse procedimento de pareamento, eles observaram que a ativação apenas das fibras paralelas levou a uma resposta pós-sináptica menor na célula de

Purkinje (Figura A). Sabemos agora que o que é necessário para a indução dessa forma de LTD é um grande aumento na $[Ca^{2+}]$ pós-sináptica, causado pela ativação da fibra trepadeira, coincidente com a ativação do receptor glutamatérgico metabotrópico tipo 1 (mGluR1) pelas fibras paralelas. Essa conjunção dispara a internalização de receptores AMPA e a depressão da transmissão sináptica nas sinapses das fibras paralelas. Uma forma de LTD com mecanismo similar, dependente de mGluR, foi posteriormente descoberta no hipocampo, embora não requeira um grande aumento de Ca^{2+} .

Em outras sinapses no encéfalo, a ativação de mGluRs dispara LTD por um mecanismo bastante diferente. Por exemplo, no núcleo *accumbens*, a ativação de mGluR5 pós-sinápticos estimula a síntese de endocanabinoides, que se difundem de modo retrógrado para o terminal pré-sináptico e causam uma depressão persistente da liberação de glutamato. (Endocanabinoides foram comentados no Capítulo 6; ver Quadro 6.2.)

Outra variante ainda de LTD foi observada no neocórtex. Os endocanabinoides em alguns neurônios piramidais do neocórtex são liberados em resposta a potenciais de ação dendríticos. Se esses endocanabinoides atuarem sobre terminais axonais glutamatérgicos ao mesmo tempo em que eles estão liberando glutamato, então essas sinapses ficarão deprimidas. Esse mecanismo compõe um requisito de sincronia para a LTD, de modo que ela é induzida quando um potencial de ação pós-sináptico (que causa a liberação de endocanabinoides) precede o potencial pré-sináptico por poucas dezenas de milissegundos.

Cada mecanismo para a LTD impõe diferentes regras para padrões de atividade que produzem plasticidade sináptica. Podemos especular que esses padrões evoluíram para otimizar a contribuição da plasticidade sináptica às funções dos diferentes circuitos encefálicos.

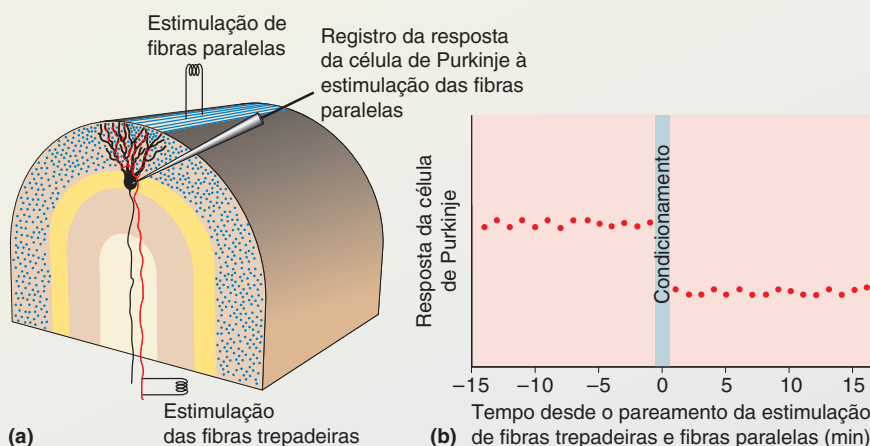
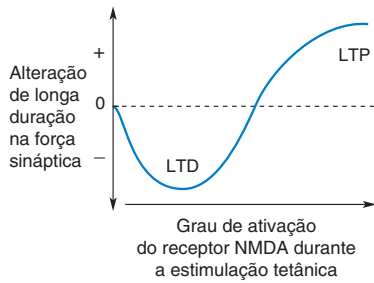


Figura A

LTD cerebelar. (a) Arranjo experimental para demonstrar a LTD. A magnitude da resposta das células de Purkinje à estimulação de um feixe de fibras paralelas é monitorada. O condicionamento envolve o pareamento da estimulação de fibras paralelas com a estimulação de fibras trepadeiras. (b) Um gráfico de uma experiência realizada dessa forma. Após o pareamento, há uma depressão de longa duração na resposta à estimulação das fibras paralelas.



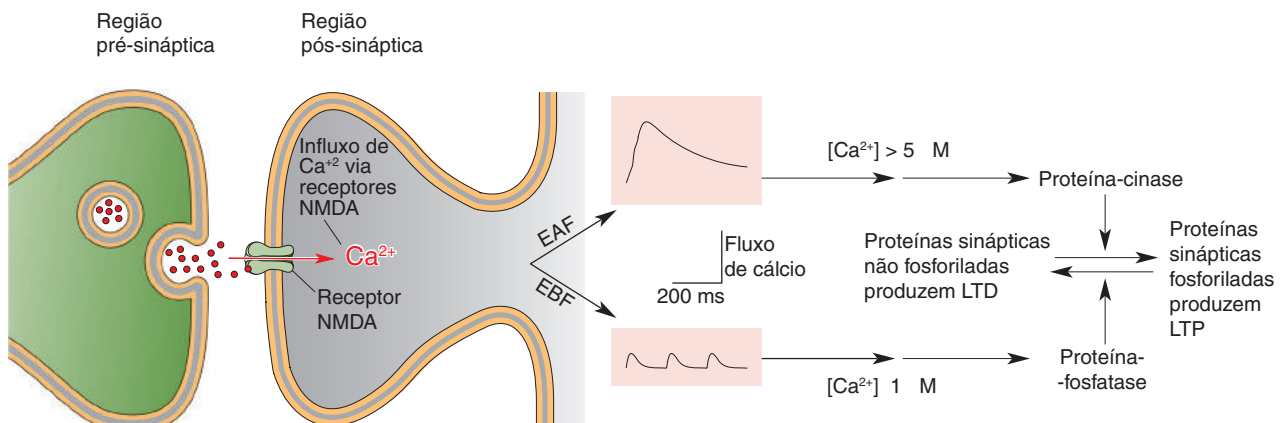
▲ FIGURA 25.13

Ativação do receptor NMDA e plasticidade sináptica bidirecional. A alteração de longa duração na transmissão sináptica é lançada no gráfico em função do nível de ativação do receptor NMDA durante o estímulo de condicionamento. O nível de ativação do receptor NMDA no qual a polaridade de modificação sináptica é invertida de LTD para LTP é chamado de limiar de modificação.

mesmo sinal, a entrada de Ca^{2+} através do receptor NMDA, disparar *tanto* LTP *quanto* LTD? A diferença-chave está no *nível* de ativação do receptor NMDA (Figura 25.13). Quando o neurônio pós-sináptico está apenas fracamente despolarizado, o bloqueio parcial dos canais do receptor NMDA pelo Mg^{2+} impede a entrada de Ca^{2+} acima de uma pequena porção no neurônio pós-sináptico. Por outro lado, quando o neurônio pós-sináptico está fortemente despolarizado, o bloqueio pelo Mg^{2+} é inteiramente deslocado, e o Ca^{2+} inunda o neurônio pós-sináptico. Esses diferentes tipos de respostas relacionadas ao aumento do Ca^{2+} ativam seletivamente diferentes tipos de enzimas. Em vez das cinases que são ativadas por altas $[\text{Ca}^{2+}]_i$, elevações modestas e prolongadas na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ativam *proteínas-fosfatase*, enzimas que removem, via hidrólise, grupos fosfato de proteínas. Assim, se para a LTP grupos fosfato são adicionados, para a LTD, aparentemente, eles são retirados. De fato, evidências bioquímicas indicam que receptores AMPA são desfosforilados em resposta à estimulação que induz a LTD (Figura 25.14). Além disso, a indução de LTD hipocampal pode também estar associada à internalização de receptores AMPA na sinapse. Assim, a LTD e a LTP parecem refletir uma regulação bidirecional tanto da fosforilação quanto do número dos receptores AMPA pós-sinápticos.

Tráfego de Receptores Glutamatérgicos. Estudos acerca da LTP e da LTD, além de revelar muito acerca de possíveis bases sinápticas do aprendizado e da memória, também levaram a uma compreensão mais profunda acerca de como se mantém a transmissão sináptica no encéfalo. Estudos recentes sugerem que os receptores AMPA na membrana pós-sináptica estejam sendo continuamente adicionados e removidos, mesmo na ausência de atividade sináptica. Alguns pesquisadores estimam que metade dos receptores sinápticos do tipo AMPA sejam substituídos a cada 15 minutos! Apesar dessa notável taxa de renovação, no entanto, a transmissão sináptica permanecerá estável, desde que um receptor seja adicionado sempre que outro seja removido. A LTP e a LTD rompem esse equilíbrio, levando a um aumento ou a uma diminuição líquidos da capacidade da membrana sináptica de conter receptores AMPA.

A capacidade da membrana pós-sináptica é determinada pelo tamanho do arcabouço constituído pelas assim chamadas *proteínas de encaixe* (*proteínas slot*). Imagine que esse arcabouço seja como uma caixa de papelão para ovos, e as proteínas de encaixe formem cada uma das depressões onde os ovos são



▲ FIGURA 25.14

Um modelo de como o Ca^{2+} pode disparar tanto LTP quanto LTD no hipocampo. A estimulação de alta frequência (EAF) produz LTP por meio de uma grande elevação na $[\text{Ca}^{2+}]_i$. A estimulação de baixa frequência (EBF) gera LTD, pois causa uma menor elevação na $[\text{Ca}^{2+}]_i$. (Fonte: adaptada de Bear e Malenka, 1994, Fig.1.)

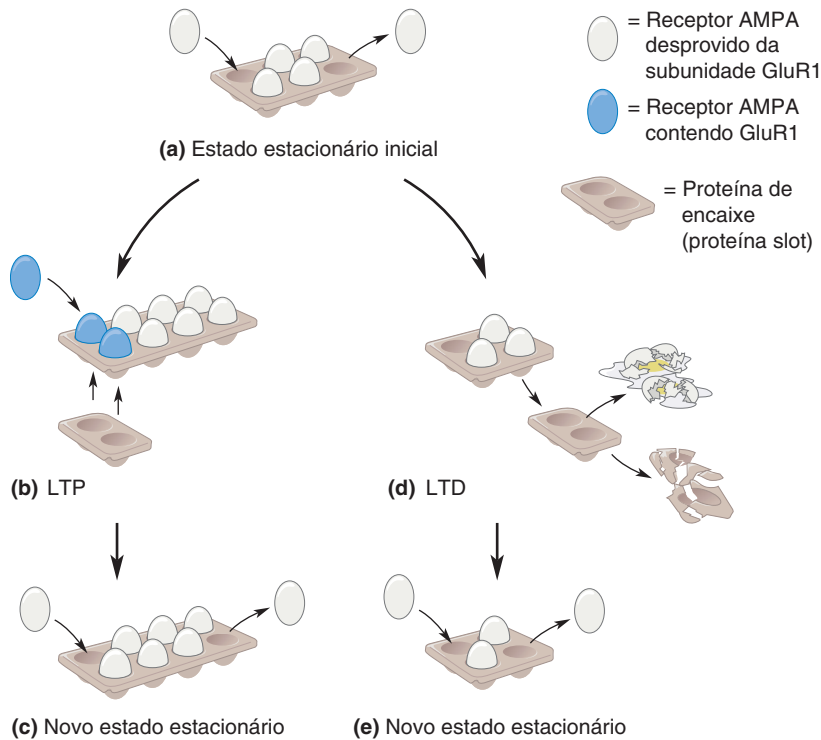


FIGURA 25.15

Um modelo utilizando uma caixa de ovos para compreender o tráfego de receptores AMPA na sinapse. Cada ovo representa um receptor AMPA, e o papelão representa a capacidade da sinapse para os receptores, que pode ser determinada pela quantidade de PSD-95. **(a)** O estado estacionário inicial. Cada receptor AMPA removido é substituído por um novo receptor. **(b)** LTP. Mais PSD-95 é adicionada, aumentando a capacidade sináptica para receptores AMPA. Os novos receptores (em azul) contêm a subunidade GluR1. **(c)** O novo estado estacionário. Com o tempo, a renovação dos receptores vai substituindo aqueles com a subunidade GluR1. **(d)** LTD. Parte da PSD-95 é destruída, diminuindo a capacidade sináptica para receptores AMPA. **(e)** O novo estado estacionário após LTD.

colocados. Os receptores AMPA são os ovos que preenchem a caixa. Desde que o tamanho desse papelão não mude, a transmissão sináptica é estável, mesmo se os ovos individuais forem continuamente substituídos (Figura 25.15).

Uma LTP estável requer aumento no tamanho do papelão e o fornecimento de novos ovos. Os detalhes de como isso ocorre em nível molecular são ainda uma área ativa de pesquisa, e conclusões de hoje podem ser derrubadas por experimentos de amanhã. Há evidências, contudo, de que uma proteína, denominada PSD-95 (uma proteína da densidade pós-sináptica com um peso molecular de 95 quilodáltons), possa constituir o papelão da caixa de ovos. Um aumento na expressão de PSD-95 nos neurônios aumenta a capacidade sináptica para receptores AMPA. Além disso, há evidências de que os novos ovos possam ser receptores AMPA que contêm uma subunidade distinta, chamada de *GluR1*. A LTP pode aumentar seletivamente o número de receptores AMPA contendo GluR1 na membrana. Com o tempo, esses receptores são substituídos por outros, desprovidos de GluR1. Por analogia, imagine que o neurônio contenha um estoque de ovos azuis de Páscoa que podem ser colocados na caixa em resposta a uma estimulação capaz de induzir LTP. Com o tempo, os ovos azuis são substituídos por outros, desprovidos de cor. No entanto, como o tamanho da caixa aumentou, continua a haver um aumento líquido no número de ovos.

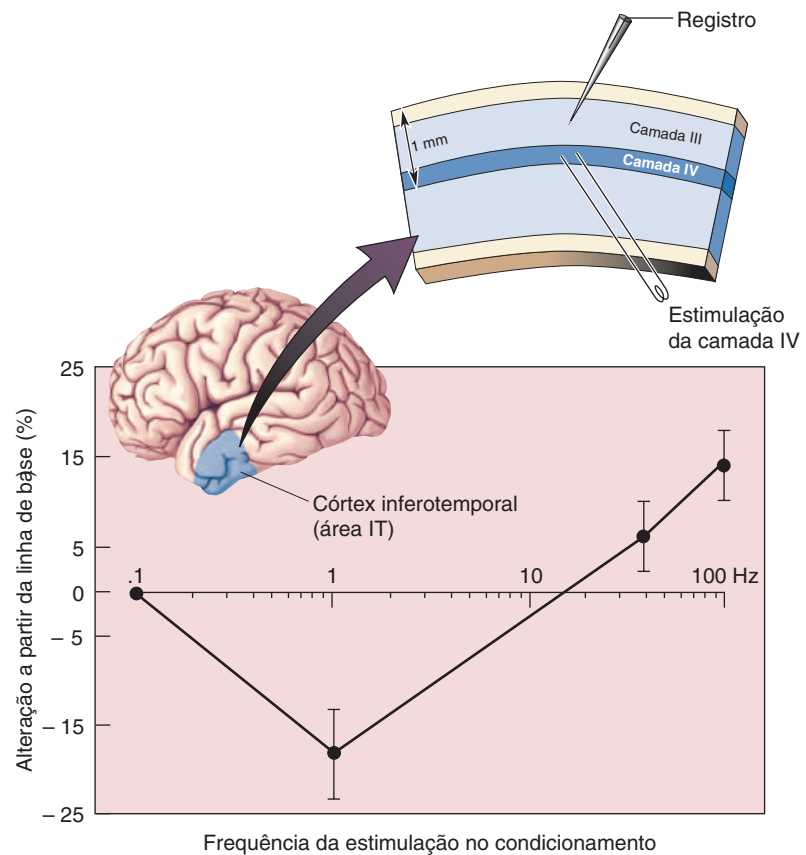
Por outro lado, uma LTD estável requer uma redução no tamanho da caixa de papelão, o que reduz a capacidade de se colocar ovos. De fato, pesquisas têm mostrado que a estimulação capaz de causar LTD leva tanto a uma destruição de PSD-95 quanto a uma perda líquida de receptores AMPA na membrana pós-sináptica.

LTP, LTD e Memória

A LTP e a LTD têm atraído muito interesse, pois trabalhos teóricos mostram que esses mecanismos de plasticidade sináptica podem contribuir para a formação de memórias declarativas. Pesquisas recentes indicam que os tipos de

► FIGURA 25.16

Modificações sinápticas bidirecionais no córtex inferotemporal humano. Fatias de córtex temporal humano, removidas durante cirurgia para acessar estruturas mais profundas, foram mantidas *in vitro*. As respostas sinápticas após vários tipos de estimulação tetânica foram monitoradas. Assim como em CA1 de rato, a estimulação de 1 Hz produziu LTD, ao passo que a estimulação de 100 Hz produziu LTP. (Fonte: adaptada de Chen et al., 1996.)



plasticidade sináptica dependentes de receptor NMDA que foram caracterizados no hipocampo também ocorrem em todo o neocórtex, incluindo a área IT, onde memórias de faces familiares são criadas (Figura 25.16). Parece que a plasticidade em muitas sinapses no córtex cerebral poderia ser governada por regras similares e usar mecanismos semelhantes. (Lembre-se, porém, que há muitas exceções a essas regras, e elas não se aplicam a todas as sinapses, mesmo dentro de uma mesma estrutura.)

A LTP e a LTD constituem modelos bastante atraentes, mas quais evidências ligam a LTP e a LTD à memória? Até aqui, tudo o que descrevemos é uma possível base neural para a memória de se ter o encéfalo eletricamente estimulado! Uma abordagem tem sido inserir eletrodos de estimulação e de registro no hipocampo e utilizá-los para monitorar o estado da transmissão sináptica durante o aprendizado. Devido à natureza distribuída da memória, o sucesso utilizando essa abordagem requer o uso de um tipo de aprendizado particularmente robusto, chamado de *esquiva inibitória*. Neste experimento, um rato aprende a associar um local (o lado escuro de uma caixa) com uma experiência aversiva (um choque nas patas) (Figura 25.17a). Animais de todos os tipos (de moscas a seres humanos) aprenderão a evitar o local onde receberam um choque após apenas uma tentativa (dependendo, naturalmente, da intensidade do choque). Esse tipo de aprendizado não é sutil, como também não são sutis os padrões de atividade hipocampal que ele produz. A ampla ativação do hipocampo após um treino na esquiva inibitória deu aos pesquisadores a oportunidade de detectar mudanças na transmissão sináptica nas sinapses entre colaterais de Schaffer e CA1, e *voilà!* – LTP foi observada (Figura 25.17b). Em outros experimentos, a exposição de animais a um novo ambiente sem um choque

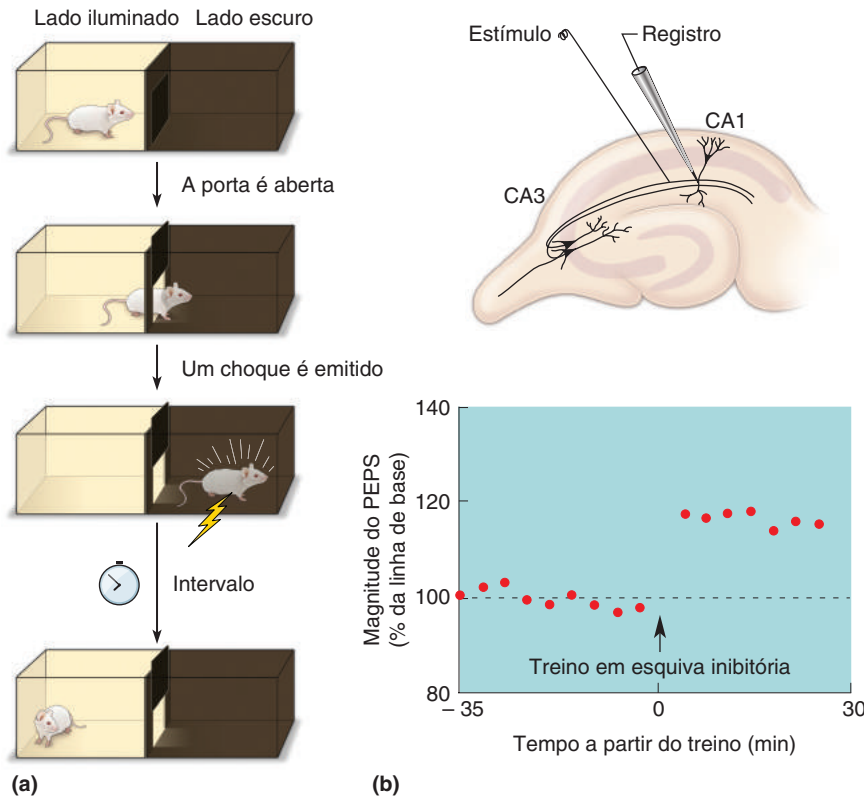


FIGURA 25.17

LTP em CA1 induzida pelo aprendizado. Neste experimento, eletrodos foram implantados no hipocampo de um rato para monitorar a força da transmissão sináptica antes e após um treino em esquiwa inibitória. **(a)** O rato é colocado em uma caixa de condicionamento dividida em dois compartimentos, com uma porta separando o compartimento iluminado do compartimento escuro. Quando a porta é aberta, o rato vai rapidamente para o lado escuro para evitar a luz. No lado escuro, um choque é emitido nas patas do rato. Para testar a criação de um traço de memória, pode-se medir o tempo que leva para o rato retornar ao compartimento escuro em vários períodos após a experiência inicial. **(b)** Registros da transmissão sináptica na área CA1 mostram evidências de LTP quando esse tipo de memória é formado. (Fonte: adaptada de Whitlock et al., 2006.)

nas patas causou não LTP, mas LTD. Esses experimentos nos informam que o aprendizado, de fato, induz LTP e LTD em sinapses hipocampais.

Nesse sentido, um enfoque útil tem sido verificar se as moléculas envolvidas na LTP e na LTD estão também envolvidas no aprendizado e na memória. Por exemplo, ambas as formas de plasticidade sináptica requerem a ativação de receptores NMDA. Para investigar o possível papel de receptores NMDA hipocampais no aprendizado, os pesquisadores injetaram um bloqueador de receptores NMDA no hipocampo de ratos antes de eles serem submetidos ao treinamento em esquiwa inibitória. Esse tratamento impediu a formação da memória para essa experiência aversiva. Esses experimentos foram realizados após estudos pioneiros feitos por Richard Morris no final da década de 1980, na Universidade de Edimburgo, nos quais bloqueadores de receptores NMDA foram infundidos no hipocampo de ratos que seriam treinados em um labirinto aquático (ver Figura 24.20). Diferentemente dos animais normais, esses ratos não aprenderam as regras do jogo ou a localização da plataforma submersa. Esse achado forneceu a primeira evidência de que processos dependentes de receptores NMDA desempenham um papel na memória.

Susumu Tonegawa, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts, introduziu um novo e revolucionário enfoque ao estudo das bases moleculares do aprendizado e da memória. Tonegawa, que se voltou para as neurociências após receber o Prêmio Nobel, em 1987, por sua pesquisa em imunologia, considerou que moléculas e comportamentos poderiam ser conectados por meio da manipulação dos genes dos animais experimentais. Essa abordagem já havia sido tentada com sucesso em organismos simples, como a mosca-das-frutas (Quadro 25.5), mas não em mamíferos. Em seu primeiro experimento em camundongos, Tonegawa, Alcino Silva e colaboradores eliminaram (nocautearam) o gene para uma subunidade (α) da CaMKII e observaram, paralelamente, déficits na LTP

hipocampal e na memória. Desde então, muitos genes de camundongos foram manipulados com o intuito de se verificar o papel dos mecanismos da LTP e da LTD no aprendizado. A LTP, a LTD e o aprendizado claramente têm muitos requerimentos em comum.

A despeito do poder dessa abordagem genética, ela tem algumas sérias limitações. A perda de uma função, como a LTP ou o aprendizado, pode ser uma consequência secundária de anormalidades no desenvolvimento, causadas pelo crescimento do animal sem uma determinada proteína. Além disso, uma vez que a proteína está ausente em todas as células que normalmente a expressam, localizar com precisão onde e como uma determinada molécula contribui para o aprendizado pode ser difícil. Por essas razões, os pesquisadores têm tentado encontrar formas de restringir suas manipulações genéticas a momentos e locais específicos. Em um exemplo interessante dessa abordagem, Tonegawa e colaboradores descobriram uma forma de restringir a deleção genética de receptores NMDA à região CA1 em camundongos, com início aproximadamente em 3 semanas de idade. Esses animais mostraram um déficit impressionante na LTP, na LTD e no desempenho no labirinto aquático, revelando, assim, um papel essencial dos receptores NMDA de CA1 nesse tipo de aprendizado.



QUADRO 25.5 DE ESPECIAL INTERESSE

Memória e Mutantes

Das várias centenas de milhares de proteínas sintetizadas por um neurônio, algumas podem ser mais importantes que outras no que se refere ao aprendizado. É até mesmo possível que algumas proteínas estejam envolvidas *exclusivamente* no aprendizado e na memória. Não é necessário dizer que ganharíamos considerável profundidade de conhecimento acerca das bases moleculares do aprendizado e dos distúrbios relacionados a ele se pudéssemos identificar essas “moléculas hipotéticas do aprendizado”.

Lembre-se que cada molécula de proteína é o produto codificado por um gene. Uma forma de se identificar uma proteína relacionada à memória é a deleção de genes, um de cada vez, constatando-se eventuais déficits específicos de aprendizado. Essa foi precisamente a estratégia que Seymour Benzer, Yadin Dudai e colaboradores, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, tentaram, utilizando a mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*. A *Drosophila* tem sido há muito tempo uma das espécies favoritas dos geneticistas, mas alguém poderia, bastante razoavelmente, perguntar até que ponto uma mosca-das-frutas aprende. Felizmente, a *Drosophila* pode aprender os mesmos truques que outras espécies de invertebrados, como a *Aplysia*, aprenderam. Por exemplo, a mosca-das-frutas pode aprender que um certo odor prediz um choque. Essa memória é demonstrada após o treino pelo comportamento da mosca de voar para longe quando o odor é apresentado. A estratégia é produzir moscas mutantes expondo-as a agentes químicos ou a raios X. Elas são, então, cruzadas e sua prole é avaliada, buscando déficits comportamentais. O primeiro mutante mostrando um claro déficit específico de aprendizado, descrito em 1976, foi chamado de Dunce (“estúpido”, em inglês). Outros mutantes com deficiência de memória foram descritos posteriormente e receberam nomes de vegetais, como Rutabaga (“nabo

sueco”) e Cabbage (“repolho”). O próximo desafio foi identificar exatamente quais proteínas haviam sido “apagadas”. Aconteceu que todos esses três mutantes eram desprovidos de certas enzimas de vias sinalizadoras intracelulares.

Nesses estudos iniciais com a *Drosophila*, as mutações induzidas ocorriam ao acaso, seguidas por intensas avaliações, primeiro para descobrir uma deficiência de aprendizado e depois para determinar exatamente qual gene havia sido alterado. Mais recentemente, entretanto, técnicas de engenharia genética tornaram possível realizar deleções muito específicas de genes conhecidos, não apenas na *Drosophila*, mas também em mamíferos. Assim, por exemplo, em 1992, Susumu Tonegawa, Alcino Silva e colaboradores, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts, foram capazes de isolar e deletar uma subunidade (α) da proteína-cinase II dependente de cálcio-calmodulina em camundongos. Achados anteriores já sugeriam que essa enzima era crítica para a indução de potenciação de longa duração. Esses camundongos tiveram, como se esperava, um claro déficit na LTP no hipocampo e no neocórtex. Quando testados no labirinto aquático de Morris, observou-se que apresentavam um grave déficit de memória. Assim, esses camundongos são mutantes com alterações de memória, assim como seus primos distantes, Dunce, Rutabaga e Cabbage.

Devemos concluir que as proteínas que faltavam nesses mutantes são as tão elusivas “moléculas da memória”? Não. Todos os mutantes apresentavam outras deficiências comportamentais, além do déficit na memória. Presentemente, podemos apenas concluir que animais que crescem sem essas proteínas aprendem anormalmente mal. Esses estudos desvendam, entretanto, a importância crítica de vias específicas de segundos mensageiros na transdução de uma experiência fútil em uma memória duradoura.

Se uma ativação muito pequena dos receptores NMDA no hipocampo é ruim para o aprendizado e a memória, o que aconteceria se estimulássemos um aumento no número de receptores NMDA? Surpreendentemente, animais geneticamente modificados para produzir um número maior que o normal de receptores NMDA mostraram capacidade de aprendizado *aumentada* em algumas tarefas. Tomados em conjunto, os estudos farmacológicos e genéticos mostram que receptores NMDA hipocampais têm um papel-chave, não apenas nas modificações sinápticas, como a LTP e a LTD, mas também no aprendizado e na memória.

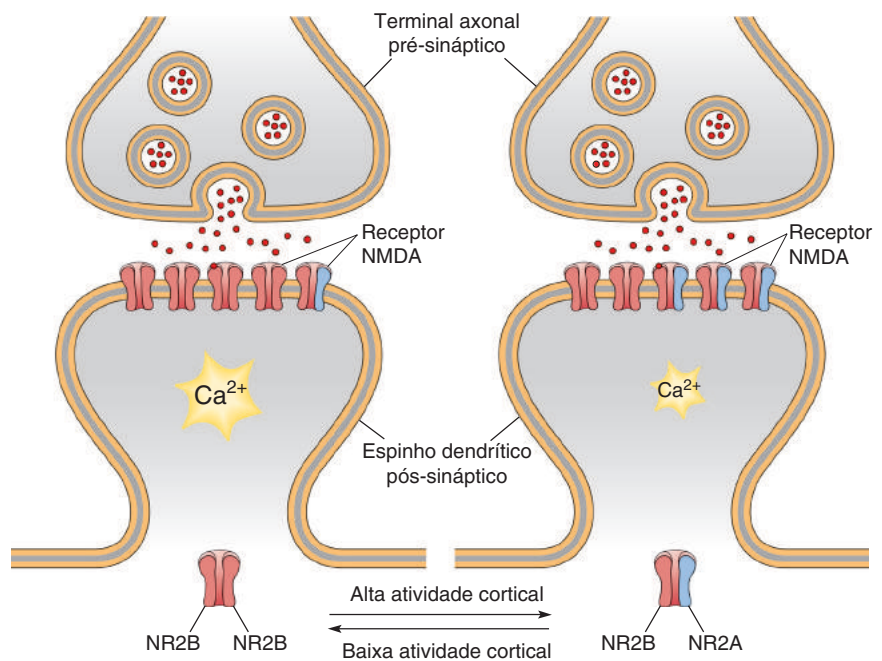
Homeostasia Sináptica

A plasticidade sináptica é observada amplamente no encéfalo e sua análise por neurocientistas teóricos revela que ela pode representar um problema. Para ilustrar, consideremos o fortalecimento Hebbiano de sinapses. As sinapses apresentam potenciação quando estão ativas ao mesmo tempo que seu neurônio-alvo pós-sináptico. À medida que sofrem LTP, essas sinapses exercem maior influência sobre a célula pós-sináptica, aumentando sua probabilidade de resposta e, assim, causando maior potenciação de todas as sinapses que estão ativas ao mesmo tempo. Simulações por computador mostram que, no final, todas as sinapses no neurônio ficarão potenciadas, e a seletividade de estímulo (e a memória) será perdida. Um problema similar pode surgir com o enfraquecimento sináptico: ao reduzir a atividade sináptica, a LTD faz as sinapses terem maior probabilidade de serem enfraquecidas, até que, por fim, desapareçam. Uma plasticidade sináptica que segue sem verificação pode, então, levar a respostas neuronais instáveis. Como aprendemos no Capítulo 15, *homeostasia* é o termo utilizado para descrever processos reguladores que mantêm o ambiente interno do corpo dentro de estreitos limites fisiológicos. Deve haver mecanismos homeostáticos que forneçam estabilidade e mantenham os pesos sinápticos dentro de uma variação dinâmica útil. Discutiremos esses mecanismos a seguir.

Metaplasticidade. Considere novamente o gráfico da Figura 25.13. Ele mostra que uma fraca ativação do receptor NMDA causa LTD, e uma forte ativação do receptor NMDA causa LTP. Em algum nível de ativação moderada do receptor NMDA, entre aquela necessária para alcançar LTD e aquela que produz LTP, não há uma mudança líquida. Esse valor é chamado de *limiar de modificação sináptica*. A teoria BCM propõe que o valor do limiar de modificação é ajustado dependendo da história da atividade pós-sináptica integrada. Assim, quando a atividade aumenta, devido talvez a muita LTP, o limiar de modificação desliza para cima, tornando a LTP mais difícil de ser produzida. Por sua vez, se os níveis de atividade caem, devido talvez a muita LTD, o limiar de modificação desliza para baixo, tornando a LTD menos provável, e a LTP mais facilmente produzida. Esse conceito geral, que sugere que a plasticidade sináptica seja regulada, de modo que ela mude dependendo da história da atividade sináptica ou celular, é chamado de **metaplasticidade**. Simulações utilizando computadores mostram que ajustes em curso do valor do limiar de modificação asseguram que as modificações sinápticas sejam restringidas para manter a seletividade de estímulo neuronal e, assim, a memória.

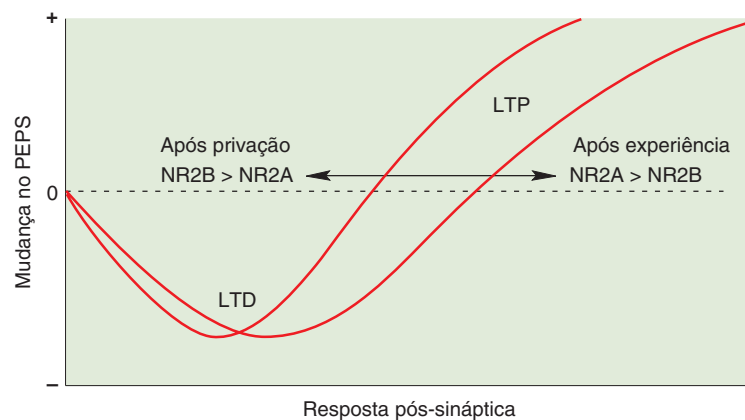
Pesquisas inspiradas na teoria BCM confirmaram a existência de metaplasticidade. Embora muitos mecanismos distintos contribuam para o deslocamento do limiar de modificação, um desses mecanismos parece envolver ajustes na composição molecular dos próprios receptores NMDA. Os receptores NMDA são compostos por quatro subunidades: duas subunidades NR1 e duas subunidades NR2. Em muitas sinapses no córtex cerebral, dois tipos de subunidades NR2 são utilizados para construir o receptor: NR2A e NR2B.

A razão entre as subunidades NR2A e NR2B determina as propriedades do receptor, incluindo quanto Ca^{2+} pode passar e quais enzimas intracelulares são ativadas. A LTP é favorecida quando uma maior quantidade de receptores contendo NR2B é expressa na sinapse, ao passo que a LTD é favorecida quando uma maior quantidade de receptores contendo NR2A é expressa. A razão entre receptores contendo NR2A e NR2B depende, em parte, da abundância relativa dessas proteínas no neurônio. Pesquisas têm mostrado que, após um período de alta atividade cortical, os níveis de NR2A aumentam, e os de NR2B diminuem, promovendo mais LTD em relação à LTP. Por outro lado, os níveis de NR2B aumentam, e os níveis de NR2A diminuem, após um período de baixa atividade cortical, promovendo mais LTP em relação à LTD (Figura 25.18). Essas mudanças na composição de subunidades do receptor NMDA ocorrem de modo relativamente lento, ao longo de horas, presumivelmente por dependerem de síntese de novas subunidades proteicas.



► **FIGURA 25.18**

O deslocamento do limiar de modificação. Experimentos nos quais a atividade cortical é reduzida por diversos dias revelam uma mudança na curva que relaciona frequência de estimulação com LTD e LTP. Uma redução na atividade favorece LTP sobre a LTD, ao passo que aumentos na atividade favorecem LTD sobre a LTP. Essa mudança ocorre, em parte, por alterações na composição das subunidades dos receptores NMDA. Os receptores NMDA com mais subunidades NR2B admitem maior passagem de Ca^{2+} . (Fonte: adaptada de Bear, 2003.)



Escalonamento Sináptico. Em uma série de experimentos clássicos, realizados na década de 1930, o eminente fisiologista Walter Cannon (apresentado no Capítulo 18) mostrou que a secção do nervo que inerva um músculo leva a um aumento na excitabilidade elétrica e na sensibilidade do músculo à acetilcolina, o neurotransmissor da junção neuromuscular. Esse fenômeno, chamado de *supersensibilidade por desnervação*, foi posteriormente provado ser uma resposta amplamente observável de neurônios à perda de aferências sinápticas. Todavia, a desnervação não é necessária para induzir supersensibilização. Uma resposta similar ocorre se os receptores para neurotransmissores são bloqueados farmacologicamente, ou se os músculos ou os neurônios são eletricamente silenciados com tetrodotoxina (TTX). Cannon sugeriu que isso provavelmente representava uma resposta homeostática de células excitáveis à perda de aferências.

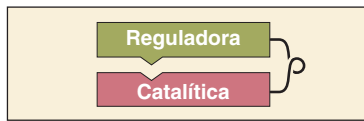
Um fenômeno análogo ocorre em neurônios corticais após manipulações do conjunto global de aferências sinápticas. Quando neurônios corticais são silenciados com TTX, a sua excitabilidade elétrica aumenta, assim como a força das sinapses excitatórias que eles recebem. No entanto, qual é o efeito desse ajuste mais grosseiro de força sináptica geral sobre os padrões cuidadosamente ajustados de pesos sinápticos que armazenam as memórias? Gina Turrigiano e colaboradores, da Universidade Brandeis, descobriram que *diferenças relativas* nas forças de sinapses em um neurônio permanecem inalteradas, mesmo que os níveis absolutos aumentem ou diminuam; ou seja, o neurônio ajusta-se multiplicando (ou dividindo) os valores de todos os pesos sinápticos pelo mesmo número. Esse ajuste da efetividade sináptica absoluta que preserva a distribuição relativa de pesos sinápticos é chamado de **escalonamento sináptico**.

Assim como no caso da metaplasticidade, múltiplos mecanismos contribuem para o escalonamento sináptico. Um desses mecanismos parece utilizar a entrada de Ca^{2+} no soma através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e a ativação da cinase IV dependente de cálcio-calmodulina (CaMKIV, uma parente próxima da CaMKII) para regular a expressão gênica. Um período de elevada atividade aumenta a expressão gênica dependente de CaMKIV, ao passo que um período de inatividade a diminui. A consequência final dessas mudanças na expressão gênica é a remoção ou inserção de receptores glutamatérgicos em sinapses por toda a célula (tanto receptores NMDA quanto receptores AMPA). Assim como no caso da metaplasticidade, o escalonamento ocorre ao longo de um período de tempo mais longo (horas a dias) que aquele necessário para a indução de LTP ou LTD (segundos a minutos). Esse tempo é necessário para a síntese (ou degradação) de proteínas necessárias para ajustar a eficácia de milhares de sinapses que são estabelecidas sobre o neurônio.

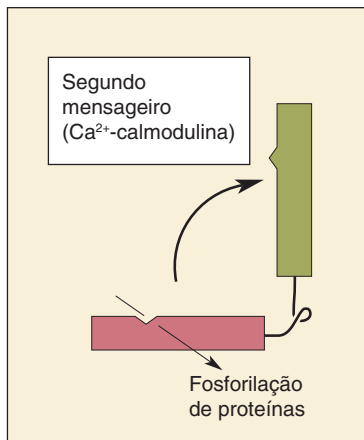
Com a metaplasticidade e o escalonamento, o neurônio mantém uma tampa sobre a fervura agitada da plasticidade sináptica em curso. Quando a atividade permanece muito alta por muito tempo, esses mecanismos são acionados para promover LTD e reduzir proporcionalmente os pesos sinápticos. Quando a atividade é muito baixa, eles promovem LTP, e os pesos são escalonados para cima. Uma função neuronal adequada, alterações dependentes da experiência na seletividade e aprendizado e memória precisam, todos, de um equilíbrio adequado de alterações sinápticas e de estabilidade.

CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA

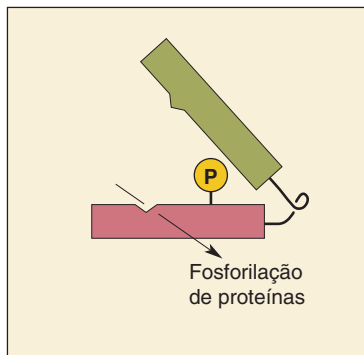
Vimos que a memória pode resultar de alterações dependentes da experiência na transmissão sináptica. Em muitos exemplos de plasticidade sináptica, a transmissão é inicialmente modificada como resultado de mudanças no número de grupos fosfato ligados a proteínas na membrana sináptica. No caso da LTD e da



(a)



(b)



(c)

▲ FIGURA 25.19

A regulação da CaMKII. (a) A parte da estrutura da CaMKII semelhante a uma dobradiça normalmente está “fechada”, com a região catalítica coberta pela região reguladora. (b) A dobradiça abre em resposta à ativação da molécula pela calmodulina ligada ao Ca^{2+} , liberando a região catalítica para adicionar grupos fosfato a outras proteínas. (c) Uma grande elevação de Ca^{2+} pode causar fosforilação (P) de uma subunidade por outra (autofosforilação), o que permite que a região catalítica permaneça “ativada” permanentemente.

LTP, isso ocorre no receptor AMPA pós-sináptico e em proteínas que regulam o número de receptores AMPA na sinapse.

A adição de grupos fosfato a uma proteína pode mudar a efetividade sináptica e formar uma memória, mas apenas enquanto os grupos fosfato permanecerem ligados àquela proteína. A fosforilação como um mecanismo para a consolidação da memória de longo prazo é algo problemático por duas razões:

1. A fosforilação de uma proteína não é permanente. Ao longo do tempo, os grupos fosfato são removidos, levando ao apagamento da memória.
2. As próprias moléculas proteicas não são permanentes. A maior parte das proteínas no encéfalo tem um período de vida de menos de duas semanas e estão sofrendo um processo contínuo de substituição. As memórias ligadas a mudanças em moléculas proteicas individuais não sobreviveriam a essa taxa de renovação molecular.

Assim, devemos considerar mecanismos que possam converter aquilo que inicialmente é uma mudança na fosforilação proteica sináptica para uma forma que possa durar a vida inteira.

Proteínas-Cinase Persistentemente Ativas

A fosforilação de proteínas sinápticas, e a memória, poderiam ser mantidas se as cinases, as enzimas que unem grupos fosfato às proteínas, pudessem ser reguladas para permanecerem ativas todo o tempo. Normalmente, as cinases são finamente reguladas e estão ativadas apenas na presença de um segundo mensageiro. E se o aprendizado mudasse essas cinases de forma que elas não mais necessitassem desse segundo mensageiro? As proteínas sinápticas relevantes permaneceriam fosforiladas todo o tempo.

Evidências recentes sugerem que algumas cinases podem se tornar independentes de seus segundos mensageiros. Consideremos como exemplos as mudanças que ocorrem em duas proteínas-cinase durante a LTP no hipocampo.

CaMKII. Lembre-se que a entrada de Ca^{2+} na célula pós-sináptica e a ativação da CaMKII são requerimentos para a indução de LTP em CA1. Pesquisas têm mostrado que a CaMKII permanece ativada um longo tempo após a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ter retornado para um nível baixo.

A CaMKII consiste em dez subunidades arranjadas em um padrão de roseta. Cada subunidade catalisa a fosforilação de proteínas (substratos) em resposta a um aumento na concentração de Ca^{2+} -calmodulina. Como poderia a CaMKII se tornar permanentemente ativa? A resposta requer algum conhecimento de como essa enzima é normalmente regulada (Figura 25.19). Cada subunidade é construída como um canivete, com duas partes conectadas por uma dobradiça. Uma parte, a *região catalítica*, realiza a reação de fosforilação. A outra parte é chamada de *região reguladora*. Normalmente, na ausência do segundo mensageiro apropriado, o canivete está fechado, e a região catalítica está coberta pela região reguladora. Isso mantém a enzima “desligada”. A ação normal do segundo mensageiro (Ca^{2+} -calmodulina) é alavancar o canivete e abri-lo, mas apenas enquanto o mensageiro estiver presente. Quando o mensageiro é removido, a molécula normalmente se fecha, e a cinase torna-se “desativada”. Após a LTP, contudo, parece que o canivete já não fecha completamente nas subunidades α da CaMKII. A região catalítica exposta continua a fosforilar os substratos da CaMKII.

De que forma a dobradiça da molécula da proteína-cinase é mantida aberta? A resposta está no fato de que a CaMKII é uma *proteína-cinase autofosforilante*; isto é, cada subunidade dentro da molécula da CaMKII pode ser fosforilada por uma subunidade vizinha. A consequência da fosforilação da subunidade é que a dobradiça permanece aberta. Se a ativação inicial da CaMKII

por Ca^{2+} -calmodulina for suficientemente forte, a autofosforilação ocorrerá em uma taxa maior que a desfosforilação, e a molécula ficará ativada. A atividade persistente da CaMKII pode contribuir para a manutenção da potenciação sináptica, por exemplo, por manter os receptores AMPA pós-sinápticos fosforilados. A ideia geral de que uma cinase autofosforilante poderia armazenar informação na sinapse, originalmente proposta por John Lisman, da Universidade Brandeis, é chamada de **hipótese do comutador molecular**.

Proteína-Cinase M Zeta. Pesquisas recentes têm implicado uma nova personagem na manutenção da LTP e de certas formas de memória, a *proteína-cinase M zeta* (PKM ζ). A empolgação com relação ao papel dessa proteína-cinase vem do estudo de Todd Sacktor, do Centro Médico Downstate, da Universidade do Estado de Nova Iorque. Sacktor e colaboradores mostraram que uma injeção intracerebral de um pequeno peptídeo, chamado de ZIP, desenhado especificamente para inibir a PKM ζ , podia cancelar a LTP e apagar memórias estabelecidas muitas dias antes da injeção. Colocado simplesmente, o ZIP eletrocuta memórias. Esse achado intrigante sugere que a atividade persistente da PKM ζ mantém alterações na força sináptica pela fosforilação contínua de seus substratos. O ZIP, inibindo temporariamente essa cinase, permite que esses substratos se tornem desfosforilados, apagando, assim, o traço da memória.

Como a PKM ζ se torna persistentemente ativa em resposta à atividade sináptica? Um modelo atual sugere que o RNAm para esta cinase exista nas sinapses, mas normalmente não seja traduzido em uma proteína. A ativação sináptica forte, e o correspondente aumento na $[\text{Ca}^{2+}]$, dispara uma onda de síntese de proteínas sinápticas e, assim, o nascimento de novas moléculas de PKM ζ . A PKM ζ fosforila proteínas sinápticas envolvidas na regulação do número de receptores AMPA e de proteínas envolvidas na regulação da tradução do RNAm na sinapse. A continuada ativação da tradução na ausência de aumentos da $[\text{Ca}^{2+}]$ permite que os níveis de PKM ζ sejam repostos mesmo com a degradação em curso de moléculas de cinases.

O apagamento da memória pelo ZIP foi reproduzido por diversos laboratórios, mas até agora não está claro se ele atua inibindo especificamente a PKM ζ . É certo, porém, que, ao decifrar o mistério de como o ZIP funciona, colheremos grandes recompensas para a compreensão dos mecanismos da memória.

Síntese Proteica e Consolidação da Memória

A ideia de que a síntese proteica seja importante para a consolidação da memória não é nova. Essa ideia foi intensamente investigada desde a introdução, na década de 1960, de fármacos capazes de inibir seletivamente a síntese proteica a partir do RNA mensageiro. Os inibidores da síntese proteica podem ser injetados no encéfalo de animais experimentais quando estes são treinados para executar uma tarefa, e déficits no aprendizado e na memória podem ser verificados. Esses estudos revelam que, se a síntese proteica encefálica é inibida no momento do treino, os animais aprendem normalmente, mas não lembram adequadamente quando testados dias após. Um déficit na memória de longo prazo é também frequentemente observado quando os inibidores são injetados logo após o treino. Entretanto, à medida que é aumentado o intervalo entre o treino e a injeção do inibidor, as memórias tornam-se progressivamente resistentes à inibição da síntese proteica. Esses achados indicam ser necessária a síntese de novas proteínas durante o período da consolidação da memória, quando memórias de curto prazo são convertidas em memórias de longo prazo.

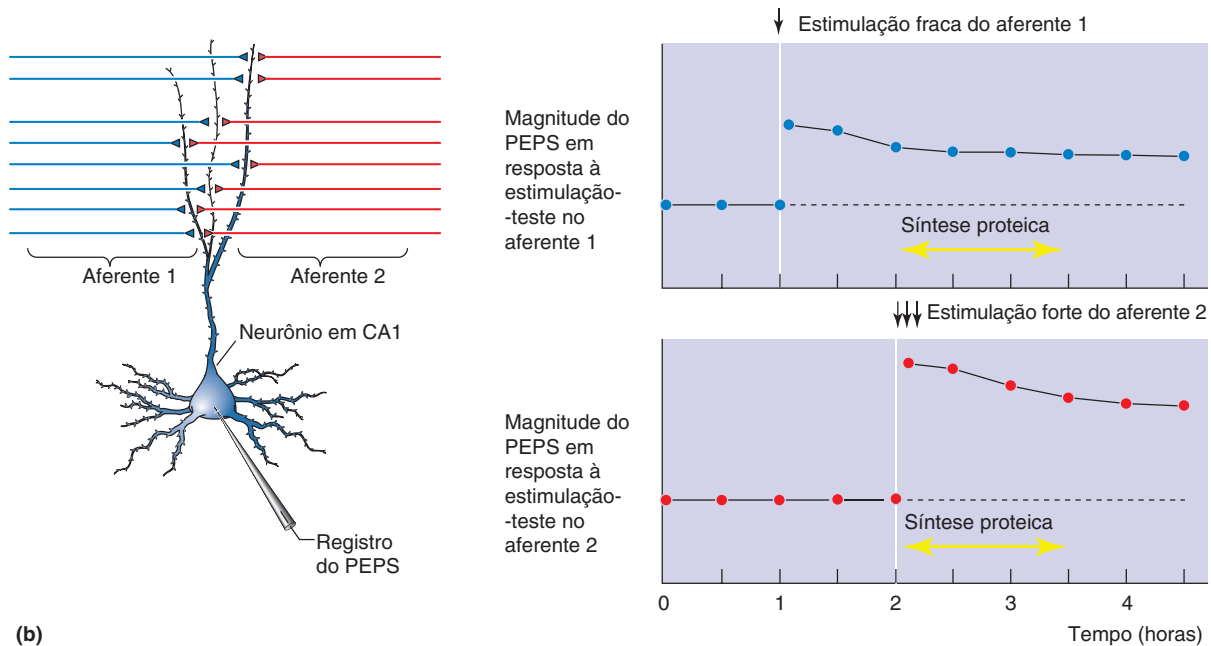
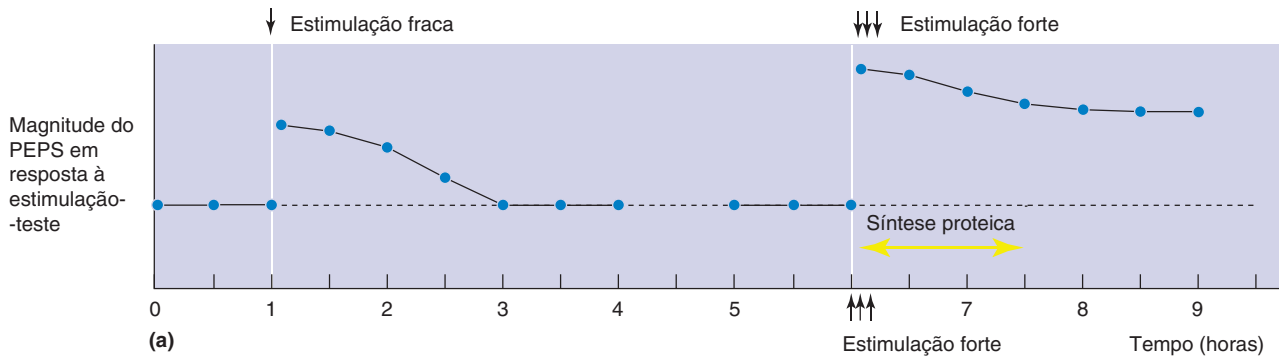
Considere o exemplo da memória da esQUIVA inibitória (ver Figura 25.17a). Como discutimos, a memória para esta tarefa é criada em uma única tentativa e pode ser medida em termos de quanto o rato evitará o local onde recebeu um

choque nas patas (em geral, o lado escuro de uma caixa com dois compartimentos separados por uma porta). Normalmente, essa memória é muito estável e dura um longo tempo (dias a semanas, dependendo da intensidade do choque). Se injetarmos no animal um inibidor de síntese proteica logo antes do treino, o aprendizado ocorre normalmente, como pode ser medido pela evitação imediata que o animal apresenta em relação ao lado escuro. Contudo, essa memória se desvanece dentro de um dia se não houver síntese proteica. De modo semelhante, se inibirmos a síntese proteica no momento da aplicação de um tétano, não haverá efeito sobre a indução da LTP no hipocampo, porém, em vez de durar dias a meses, a potenciação sináptica desaparece gradualmente após poucas horas.

Marcação (Tagging) e Captura Sináptica. Considerando aquilo que aprendemos até agora, a formação da memória parece envolver inicialmente a modificação rápida de proteínas sinápticas preexistentes. Essas modificações, talvez com a ajuda de cinases persistentemente ativas, trabalham contra os fatores que apagariam nossa memória (como a renovação proteica). É uma batalha perdida, a não ser que uma nova proteína chegue à sinapse modificada e converta a alteração temporária da sinapse em uma alteração mais permanente. Como, porém, é possível que as proteínas necessárias para consolidar as mudanças sinápticas e as memórias encontrem as sinapses modificadas? Uma resposta é sugerida por uma série de experimentos inteligentes realizados em colaboração, no final da década de 1990, por Julietta Frey, em Magdeburg, Alemanha, e Richard Morris, em Edimburgo, Escócia.

Frey havia mostrado previamente que a LTP causada por estimulação tétrica “fraca”, que ativa brevemente apenas um pequeno número de sinapses, decai de volta à linha de base no decurso de uma ou duas horas, pois falha em desencadear a síntese proteica. Por outro lado, os episódios repetidos de estimulação “forte”, que recrutam um grande número de sinapses, induzem LTP de longa duração, pois estimulam nova síntese proteica (Figura 25.20a,b). Frey e Morris se perguntaram se essas proteínas recém-sintetizadas atuavam apenas nas sinapses cuja atividade havia disparado sua síntese. Eles descobriram que a onda de síntese proteica disparada pela estimulação forte de uma aferência sináptica sobre um neurônio hipocampal podia também consolidar a LTP causada por fraca estimulação de uma segunda aferência (Figura 25.20c). Parece que a estimulação fraca confere às sinapses uma *marcação* (*tag*) que lhes permite *capturar* as proteínas recém-sintetizadas que consolidam a LTP. Por meio de variações no intervalo entre as estimulações fraca e forte das duas aferências sobre o mesmo neurônio, Frey e Morris foram capazes de determinar que essa marcação dura cerca de 2 horas. Desse modo, um evento trivial, que seria de outro modo esquecido, como o jantar da última terça-feira, poderia ser gravado na memória de longa duração se ocorresse em um intervalo de 2 horas em relação a um evento importante, que disparasse uma onda de nova síntese proteica, como o primeiro beijo do amor de sua vida. O mecanismo molecular para a marcação sináptica ainda não foi completamente elucidado, mas certamente você não ficaria surpreso ao saber que se acredita que envolva fosforilação de proteínas sinápticas por várias cinases, incluindo a CaMKII e a PKM ζ .

Proteína Ligante de Elemento Responsivo ao AMPc (CREB) e Memória. O que regula a síntese proteica que é necessária para a consolidação da memória? O primeiro passo para a síntese proteica é a produção de um RNAm transcrito de um gene (ver Figura 2.9). Esse processo de expressão gênica é regulado por *fatores de transcrição* no núcleo. Um fator de transcrição é chamado de **proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMP cíclico (CREB)**. A CREB é uma proteína que se liga a segmentos específicos do DNA, chamados de



▲ FIGURA 25.20

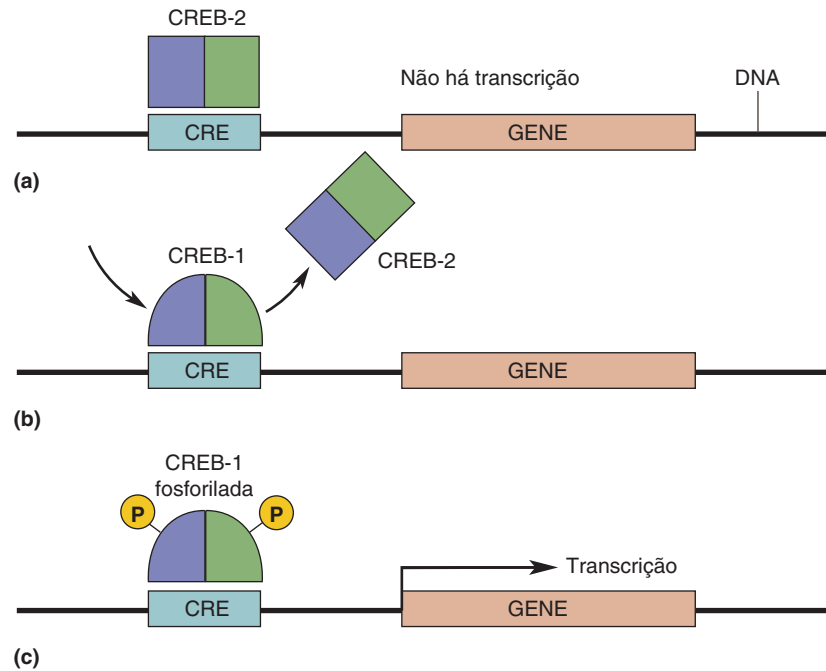
Marcação e captura sináptica. (a) A persistência da LTP depende de se a estimulação sináptica é suficientemente forte para desencadear a síntese proteica no neurônio pós-sináptico. Uma estimulação fraca induz LTP do PEPS, que rapidamente decai. Uma estimulação forte induz LTP e estimula a síntese proteica que converte uma alteração sináptica temporária em uma alteração de longa duração. (b) Duas aferências ao mesmo neurônio são estimuladas alternadamente. Uma estimulação fraca do aferente 1 induz LTP, que normalmente desaparecerá. Contudo, se ela for seguida 1 hora após por estimulação forte do aferente 2, a onda de novas proteínas pode ser capturada pelas sinapses marcadas pela estimulação fraca do aferente 1. A chegada de novas proteínas no momento correto converte a potenciação de curta duração em LTP de longa duração.

elementos responsivos ao AMP cíclico (CREs), e funciona regulando a expressão de genes vizinhos a esses sítios (Figura 25.21). Há duas formas de CREB: a CREB-2 é repressora da expressão gênica quando ligada ao CRE; a CREB-1 ativa a transcrição, mas apenas quando está fosforilada pela proteína-quinase A. Em um importante estudo publicado em 1994, Tim Tully e Jerry Yin, do Laboratório Cold Spring Harbor, mostraram que a CREB regula a expressão gênica requerida para a consolidação da memória na mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster* (ver Quadro 25.5).

Em sua primeira série de experimentos, Tully e Yin produziram uma *Drosophila* que era capaz de fazer cópias extras da versão da proteína CREB-2 de

► FIGURA 25.21

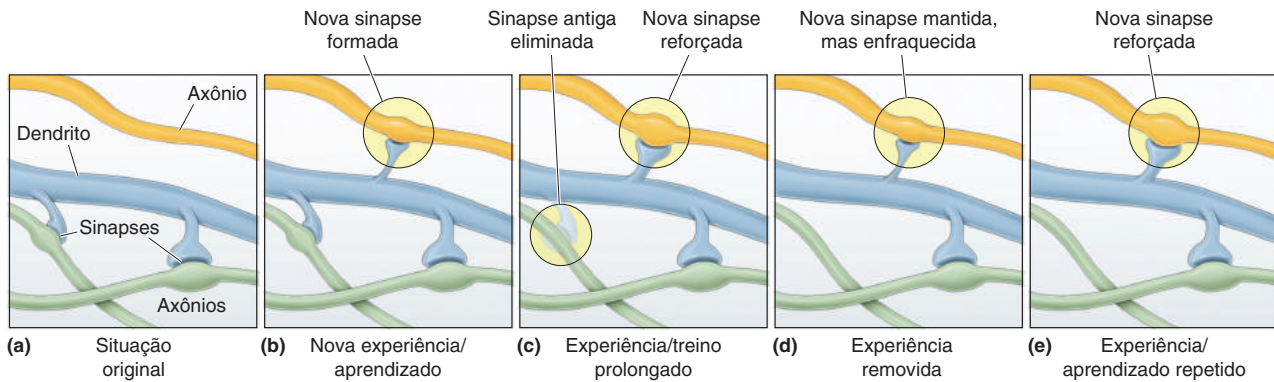
A regulação da expressão gênica pela CREB. Aqui está mostrada uma porção do DNA contendo um gene cuja expressão é regulada pela interação da proteína CREB com um CRE no DNA. **(a)** A CREB-2 funciona como uma repressora da expressão gênica. **(b)** A CREB-1, ativadora da expressão gênica, pode deslocar a CREB-2. **(c)** Quando a CREB-1 está fosforilada pela proteína-quinase A (e por outras cinases), a transcrição pode ocorrer.



mosca (chamada de dCREBb) quando o animal era submetido a um ambiente aquecido (um milagre da engenharia genética de moscas que não é possível em mamíferos). Essa manipulação reprimiu toda a expressão de genes regulados por CREs e bloqueou a consolidação da memória em uma tarefa simples de memória. Desse modo, a expressão gênica regulada por CREB é crítica para a consolidação da memória em mosca-das-frutas. Mais interessante, entretanto, é o que encontraram quando produziram moscas que fariam cópias extras de CREB-1 de mosca (chamada de dCREBa). Agora, tarefas que levariam muitas sessões para serem aprendidas por moscas normais podiam ser lembradas após uma única sessão de treino. Essas moscas mutantes tinham uma memória perfeita. E esses resultados não são exclusivos das moscas; a CREB tem sido implicada na regulação da consolidação da sensibilidade na *Aplysia*, assim como na potenciação de longo prazo e na memória espacial em camundongos.

Como já discutimos, nem todas as experiências são igualmente lembradas. Algumas são gravadas permanentemente em nossas memórias. Outras permanecem conosco apenas algum tempo e, depois, se desvanecem. A modulação da expressão gênica por CREB oferece um mecanismo molecular que pode controlar a força de uma memória.

Uma falha em consolidar memórias é uma característica de numerosos distúrbios do encéfalo, assim como do processo de envelhecimento. A recente compreensão de como a consolidação é regulada produziu uma nova indústria, voltada para a produção de fármacos “facilitadores” da memória. Esses fármacos podem melhorar bastante a qualidade de vida para sujeitos com distúrbios neurológicos, como no caso da doença de Alzheimer. Há também, no entanto, a fascinação de uma facilitação do desempenho em pessoas saudáveis. Por analogia, considere a ampla utilização de fármacos como o Viagra, que foi introduzido para tratar disfunção erétil em homens. A busca por um “Viagra para o encéfalo,” como os estimuladores da memória têm sido chamados de forma extravagante, continua. Embora alguns compostos que facilitam a consolidação da memória tenham sido descobertos, até o momento seus efeitos colaterais não permitem a sua utilização no mercado. Assim como no caso de drogas



▲ FIGURA 25.22

Remodelamento sináptico no córtex cerebral durante o aprendizado e a memória. Esta ilustração resume algumas das mudanças estruturais que foram observadas no neocórtex quando camundongos são expostos a novos ambientes sensoriais que são codificados como memória. (Fonte: adaptada de Hofer e Bonhoeffer, 2010, Fig. 1.)

que aumentam o desempenho atlético, a ética da utilização de substâncias que melhorariam a memória na ausência de uma clara justificativa médica é uma questão para muito debate.

Plasticidade Estrutural e Memória. Como a sinapse faz uso da ocorrência oportuna da expressão gênica e da chegada de uma nova proteína? Uma possibilidade é que as proteínas recém-sintetizadas (como a PKM ζ) mudem processos de síntese proteica local para seu estado mais ativo, a fim de manter uma alteração sináptica. Para explicar o fato de que o bloqueio da síntese proteica não perturba memórias que já haviam sido consolidadas, contudo, teríamos que aceitar que essas proteínas recém-sintetizadas teriam uma meia-vida longa o suficiente para sobreviver a uma inibição temporária da síntese proteica.

Outra possibilidade é que a impressão duradoura resultante da síntese dessas novas proteínas seja a construção (ou demolição) de sinapses. Trabalhos realizados com o invertebrado *Aplysia* mostraram que alguns tipos de memória de longo prazo (mas não de curto prazo) podem causar uma *duplicação* do número de sinapses estabelecidas por certos neurônios.

Mudanças estruturais semelhantes ocorrem no sistema nervoso de mamíferos após o aprendizado? Esse problema é difícil de se resolver experimentalmente, devido à complexidade do encéfalo dos mamíferos e à natureza distribuída da memória. Uma abordagem tem sido comparar a estrutura do encéfalo de animais que tiveram amplas oportunidades de aprender àquela de animais que tiveram poucas chances de aprender. Desse modo, foi demonstrado que a colocação de um rato de laboratório em um ambiente “complexo”, cheio de brinquedos e parceiros de jogo (outros ratos), aumenta em cerca de 25% o número de sinapses por neurônio no córtex occipital. Avanços muito recentes em técnicas de microscopia e métodos de marcação celular (ver Quadro 2.1) possibilitaram aos pesquisadores conseguir imagens do mesmo neurônio em camundongos vivos ao longo do curso de muitos dias. A alteração de estímulos visuais ou tácteis do ambiente induz a formação de novos espinhos dendríticos, importantes sítios de transmissão sináptica excitatória, nos córtices visual e somatossensorial, respectivamente (Figura 25.22). À medida que a exposição a esse novo ambiente é aumentada, essas novas sinapses aumentam, e outras sinapses nos mesmos dendritos são eliminadas, como esperaríamos se os mecanismos da LTP e da LTD estivessem funcionando para codificar

uma memória. Os novos espinhos podem encolher se o animal retornar ao ambiente original, mas não desaparecem, o que é consistente com a interpretação de que esses espinhos persistentes contribuem para uma memória de longa duração do ambiente alterado.

Existem, entretanto, limites para a plasticidade estrutural no encéfalo adulto. Conforme discutimos no Capítulo 23, grandes mudanças na circuitaria do encéfalo estão geralmente restritas aos períodos críticos das fases precoces da vida. O crescimento e a retração da maior parte dos axônios no sistema nervoso central (SNC) de adultos são restritos a não mais que umas poucas dezenas de micrômetros. Entretanto, está agora muito claro que o final de um período crítico não significa necessariamente o fim das mudanças na estrutura dos terminais axonais ou na efetividade de suas sinapses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aprendizado e memória podem ocorrer nas sinapses. Independentemente de espécie, localização no encéfalo e tipo de memória, muitos dos mecanismos responsáveis por esses eventos parecem ser universais. Eventos são representados inicialmente como mudanças na atividade elétrica do encéfalo, depois como segundos mensageiros intracelulares e, então, como modificações de proteínas sinápticas preexistentes. Essas mudanças temporárias são convertidas em permanentes, e em memórias de longo prazo, pela alteração da estrutura da sinapse. Em muitas formas de memória, isso requer a síntese de novas proteínas e o estabelecimento de novos microcircuitos. Em outras formas de memória, os circuitos existentes podem ser rearranjados. Em qualquer caso, o aprendizado requer muitos dos mesmos mecanismos que foram utilizados para refinar a circuitaria do encéfalo durante o desenvolvimento.

Uma característica universal é o envolvimento do Ca^{2+} . Claramente, o Ca^{2+} faz muito mais do que construir ossos e dentes fortes. Ele não é apenas crítico para a secreção de neurotransmissores e para a contração muscular, mas está também envolvido em quase todas as formas de plasticidade sináptica. Uma vez que, por um lado, apresenta carga elétrica e, por outro, é um potente segundo mensageiro, o Ca^{2+} apresenta a capacidade única de acoplar diretamente a atividade elétrica e as mudanças de longa duração no encéfalo.

Pode a pesquisa básica em neurociências nos levar dos íons para a inteligência? Do cálcio para a cognição? Se você lembra o que aprendeu neste livro, e se a plasticidade sináptica, de fato, for a base para a memória declarativa, a resposta provavelmente é sim.



PALAVRAS-CHAVE

Aquisição da Memória

consolidação da memória (p. 867)
memória distribuída (p. 869)
potenciação de longa duração (LTP) (p. 874)
giro denteado (p. 874)
corno de Ammon (p. 874)
CA3 (p. 874)
CA1 (p. 874)

via perforante (p. 874)
colateral de Schaffer (p. 874)
estímulo tetânico (p. 875)
especificidade à entrada (p. 876)
cooperatividade (p. 876)
teoria BCM (p. 880)
depressão de longa duração (LTD) (p. 881)
plasticidade dependente da sincronia

de potenciais de ação (p. 882)
metaplasticidade (p. 889)
escalonamento sináptico (p. 891)
Consolidação da Memória
hipótese do comutador molecular (p. 893)
proteína ligante do elemento responsivo ao AMPc (CREB) (p. 894)



QUESTÕES PARA REVISÃO

1. Qual é o mais comum correlato celular da formação da memória no córtex cerebral? O que isso nos diz acerca de como são armazenadas as memórias?
2. Como se pode explicar o decaimento gracioso da memória, à medida que os neurônios morrem ao longo da vida do animal?
3. Como a LTD pode contribuir para a memória?
4. Desenhe um esquema do circuito trissináptico do hipocampo.
5. Como o mecanismo da LTP pode ser utilizado para a memória associativa?
6. Qual é a propriedade do receptor NMDA que o torna adequado para detectar atividade pré e pós-sináptica coincidente? Como poderia o Ca^{2+} que entra através do receptor NMDA ter possibilidade de disparar tanto LTP quanto LTD na área CA1 e no neocórtex?
7. Compare e mostre as diferenças entre metaplasticidade e escalonamento sináptico.
8. Nos pacientes H. M. e R. B. (ver Capítulo 24), a destruição do hipocampo parece ter prejudicado o mecanismo que fixa novas memórias no neocórtex. Proponha um mecanismo envolvendo a CREB e explique por que ele pode ser verdadeiro.



LEITURAS ADICIONAIS

Abraham WC, Robins A. 2005. Memory retention: the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends in Neuroscience* 28:73-78.

Bear MF. 1996. A synaptic basis for memory storage in the neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93:13453-13459.

Cooper LN, Bear MF. 2012. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory and experiment.

Nature Reviews Neuroscience 13:798-810.

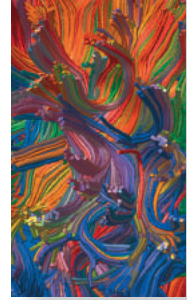
Kandel ER. 2006. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*. New York: Norton.

Kessels HW, Malinow R. 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61:340-350.

Malenka RC, Bear MF. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44:5-21.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

GLOSSÁRIO



A

A1 *Ver* córtex auditivo primário.

acetilcolina (ACh) Uma amina que funciona como um neurotransmissor em muitas sinapses nos sistemas nervosos central e periférico, incluindo a junção neuromuscular.

ACh *Ver* acetilcolina (ACh).

ácido desoxirribonucleico *Ver* DNA (ácido desoxirribonucleico).

ácido gama-aminobutírico (GABA) Um aminoácido sintetizado a partir do glutamato; o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central.

acomodação A focalização da luz pela mudança da forma do cristalino do olho.

acoplamento excitação-contração O processo fisiológico pelo qual a excitação de uma célula muscular leva à sua contração.

ACTH *Ver* hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

actina Uma proteína do citoesqueleto de todas as células e o principal filamento proteico fino em uma fibra muscular esquelética; causa a contração do músculo por meio de interações químicas específicas com a miosina.

acuidade visual A capacidade do sistema visual de distinguir entre dois pontos próximos.

adaptação à claridade O processo pelo qual a retina se torna menos sensível à luz em condições de intensa luminosidade.

adaptação ao escuro O processo pelo qual a retina se torna mais sensível à luz quando esta é menos intensa.

adenilato-ciclase Uma enzima que cataliza a conversão de trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), um segundo mensageiro.

adrenalina Uma catecolamina que funciona como neurotransmissor e como hormônio, sintetizada a partir da noradrenalina; também denominada epinefrina.

afasia de Broca Um distúrbio de linguagem no qual uma pessoa tem dificuldade em falar ou repetir palavras, mas pode entender a linguagem; também conhecida como afasia motora ou não fluente.

afasia de condução Um tipo de afasia associada com lesão do fascículo arqueado, caracterizada por boa compreensão e discurso, porém dificuldade em repetir as palavras.

afasia de Wernicke Um distúrbio de linguagem no qual o discurso é fluente, mas a compreensão é pobre.

afasia Uma perda parcial ou completa da capacidade de linguagem após uma lesão encefálica. *Ver também* afasia de Broca, afasia de condução, afasia de Wernicke.

aferente Um axônio que se dirige a e inerva uma dada estrutura. *Ver também* eferente.

agnosia A incapacidade de reconhecer objetos, embora as capacidades sensoriais simples pareçam normais; mais comumente causada por lesões a áreas parietais posteriores do cérebro.

agonista Um fármaco que se liga a um receptor e o ativa.

agorafobia Transtorno mental caracterizado por grave ansiedade em encontrar-se em situações cujo escape possa ser difícil ou embaraçoso.

agressão afetiva Uma forma ameaçadora ou defensiva de agressão, acompanhada por vocalizações e um alto nível de atividade do sistema nervoso simpático.

agressão predatória Comportamento de ataque, frequentemente com o objetivo de obter alimento, acompanhado por poucas vocalizações e baixa atividade do sistema nervoso visceral.

alteração de dominância ocular Um mudança nas interconexões do córtex visual que faz mais neurônios responderem a um ou a outro olho.

altura A qualidade de percepção do som que é determinada por sua frequência.

amígdala Um núcleo com formato de amêndoa no interior do lobo temporal, que se acredita estar envolvido com a emoção e com certos tipos de aprendizado e memória.

aminoácido Uma substância química que funciona como um dos blocos constitutivos das proteínas, contendo um átomo central de carbono, um grupo amino, um grupo carboxila e um grupo R variável.

amnésia anterógrada A incapacidade de formar novas memórias.

amnésia retrógrada Perda de memória para eventos anteriores a uma doença ou a um trauma encefálico.

amnésia Uma grave perda da memória ou da capacidade de aprender. *Ver também* amnésia anterógrada, amnésia retrógrada.

amostragem não coincidente com retardo (ANCR) Uma tarefa comportamental na qual os animais são treinados para deslocar um de dois objetos possíveis e que não coincide com um objeto previamente visto, utilizado como amostra.

AMPC *Ver* monofosfato de adenosina cíclico (AMPC).

amplificador coclear Células ciliadas externas, incluindo as proteínas motoras nas membranas das células ciliadas externas, responsáveis pela amplificação dos deslocamentos da membrana basilar na cóclea.

ampola Uma protuberância ao longo de um canal semicircular que contém as células ciliadas que fazem a transdução da rotação.

AMS *Ver* área motora suplementar (AMS).

anabolismo A biossíntese de moléculas orgânicas a partir de nutrientes precursores; também denominado metabolismo anabólico. *Ver também* catabolismo.

analgesia A ausência das sensações normais de dor.

análise quântica Um método de determinação de quantas vesículas liberam neurotransmissor durante a transmissão sináptica normal.

ANCR *Ver* amostragem não coincidente com retardo (ANCR).

androgênios Esteroides que funcionam como hormônios sexuais masculinos, o mais importante dos quais é a testosterona.

ângulo visual Um modo de descrever a distância na retina: um objeto que se estende cobrindo um ângulo de 3,5 graus formará uma imagem de 1 mm na retina.

ânion Um íon carregado negativamente. *Ver também* cátion.

anomia A incapacidade de encontrar palavras.

anorexia Estado de balanço energético negativo no qual o gasto de energia excede o seu ganho.

anorexia nervosa Um transtorno psiquiátrico caracterizado por uma obsessão com o alimento, um intenso medo de ganhar peso e manutenção voluntária do peso abaixo dos níveis normais.

ansiolítico Uma medicação que reduz a ansiedade; exemplos são os benzodiazepínicos e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

antagonista Um fármaco que se liga a um receptor e inibe sua função.

anterior Uma referência anatômica indicando no sentido do nariz ou rostral.

antidepressivo Um medicamento que trata os sintomas de depressão, aumentando os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos; exemplos são os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase (MAO) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

aparelho de Golgi Uma organela que organiza e modifica quimicamente proteínas destinadas a serem enviadas a diferentes partes da célula.

apoptose Um mecanismo de morte celular ordenada, geneticamente programada.

aprendizado A aquisição de novas informações ou habilidades.

aprendizado associativo O aprendizado de associações entre eventos; normalmente existem dois tipos: condicionamento clássico e condicionamento operante.

aprendizado não associativo Uma alteração na resposta comportamental que ocorre com o tempo em resposta a um único tipo de estímulo; os dois tipos de aprendizado não associativo são habituação e sensitização.

aqueduto cerebral Um canal preenchido com líquido cerebrospinal dentro do mesencéfalo.

aquisição da linguagem O processo pelo qual os seres humanos aprendem a compreender a linguagem e a falar.

arborização terminal Ramificações na extremidade de um axônio terminando na mesma região do sistema nervoso.

área 17 Córtex visual primário.

área de Broca Uma região do lobo frontal associada, quando lesionada, com a afasia (motora) de Broca.

área de Wernicke Uma área na superfície superior do lobo temporal, entre o córtex auditivo e o giro angular, associada, quando lesionada, com a afasia de Wernicke.

área hipotalâmica lateral Uma região pobremente definida do hipotálamo que tem sido implicada na motivação do comportamento.

área IT Uma área do neocórtex, na superfície inferior do lobo temporal, que é parte do fluxo de processamento visual ventral e contém neurônios com respostas a objetos complexos, incluindo faces. Parece estar envolvida na memória visual.

área LIP *Ver* córtex intraparietal lateral.

área motora suplementar (AMS) A parte medial da área cortical 6, envolvida no controle do movimento voluntário.

área MT Uma área no neocórtex, na junção dos lobos parietal e temporal, que recebe aferentes do córtex visual primário e parece ser especializada no processamento de movimento de objetos; também denominada V5.

área pré-motora (APM) A parte lateral da área cortical 6, envolvida no controle do movimento voluntário.

área V4 Uma área do neocórtex, anterior ao córtex estriado, que está no fluxo de processamento visual ventral e parece ser importante para a percepção de ambos, formato e cor.

árvore dendrítica Todos os dendritos de um único neurônio.

astrócito Uma célula glial no encéfalo que dá suporte aos neurônios e regula os meios iônico e químico extracelulares.

ataxia Movimentos anormalmente descoordenados e imprecisos, frequentemente associados com distúrbio cerebelar.

atenção de baixo para cima Atenção direcionada reflexivamente a um estímulo externo saliente; também denominada atenção exógena.

atenção de cima para baixo Atenção voluntariamente direcionada pelo encéfalo com um objetivo comportamental; também denominada atenção endógena.

atenção endógena Atenção dirigida voluntariamente pelo encéfalo para atender a um objetivo comportamental; também chamada de atenção de cima para baixo.

atenção Estado de alocação de energia mental seletivamente a um estímulo sensorial.

atenção exógena Atenção dirigida reflexivamente a um estímulo externo em função de sua saliência; também chamada de atenção de baixo para cima.

atividade de repouso Atividade no encéfalo durante a vigília em repouso.

atonía Ausência de tônus muscular.

ATP *Ver* trifosfato de adenosina (ATP).

audição O sentido de ouvir.

autoestimulação elétrica Estimulação elétrica que um animal pode aplicar voluntariamente a uma região de seu encéfalo.

autorradiografia Um método para visualizar sítios de emissões radioativas em secções de tecido.

autorreceptor Um receptor na membrana de um terminal axonal pré-sináptico que é sensível ao neurotransmissor liberado por aquele terminal.

axônio Um neurito especializado na condução de impulsos nervosos, ou potenciais de ação, normalmente para longe do soma.

B

balismo Um distúrbio do movimento causado por lesão do subtálamo, caracterizado por movimentos violentos e repentinos das extremidades.

barbitúrico Uma classe de fármacos com efeitos sedativos, anestésicos e anticonvulsivantes; atuam em parte por se ligarem a receptores A do ácido gama-aminobutírico e prolongarem sua ação inibitória.

barreira hematencefálica Uma especialização das paredes dos capilares sanguíneos que limita a passagem de substâncias do sangue para o líquido extracelular do encéfalo.

bastonete Um fotorreceptor na retina contendo rodopsina e especializado para níveis baixos de luz. *Ver também* cone.

benzodiazepínico Uma classe de fármacos que apresenta efeitos ansiolíticos, sedativos, de relaxamento muscular e anticonvulsivantes; atuam ligando-se a receptores A do ácido gama-aminobutírico e prolongando suas ações inibitórias.

bicamada fosfolipídica O arranjo de moléculas de fosfolípidos que formam a estrutura básica da membrana celular. O interior da bicamada é lipídico, criando uma barreira para água e íons e moléculas hidrossolúveis.

bigorna Um ossículo no ouvido médio, assim denominado por seu formato.

bolha Um conjunto de células, principalmente nas camadas II e III do córtex visual primário, caracterizado por altos níveis de atividade da enzima citocromo oxidase.

bomba de cálcio Uma bomba iônica que remove íons Ca^{2+} citosólicos.

bomba de sódio-potássio Uma bomba iônica que ativamente remove Na^+ intracelular e concentra K^+ intracelular, usando trifosfato de adenosina como fonte de energia.

bomba iônica Uma proteína que transporta íons através da membrana à custa de energia do metabolismo.

botão terminal A extremidade de um axônio, normalmente um sítio de contato sináptico com outra célula; também denominado terminal axonal.

botões gustatórios Um conjunto de células, incluindo células receptoras gustatórias, nas papilas da língua.

bulbo olfatório Uma estrutura encefálica em forma de bulbo, derivada do telencéfalo, que recebe aferências de neurônios receptores olfativos.

bulbo Parte do rombencéfalo caudal à ponte e ao cerebelo. Também chamado de medula oblonga ou medula oblongata.

bulimia nervosa Um transtorno psiquiátrico caracterizado por episódios incontroláveis de voracidade alimentar, seguidos por comportamento compensatório, como vômito forçado.

C

CA1 Uma região do corno de Ammon no hipocampo que recebe aferentes de neurônios de CA3.

CA3 Uma região do corno de Ammon no hipocampo que recebe aferentes de neurônios do giro denteado.

cadeia simpática Uma série de gânglios simpáticos interconectados do sistema nervoso visceral, adjacentes à coluna vertebral, que recebe aferentes de fibras simpáticas pré-ganglionares e projeta fibras pós-ganglionares a órgãos e tecidos-alvo.

CAM *Ver* molécula de adesão celular (CAM).

camada coniocelular do NGL Uma camada do núcleo geniculado lateral contendo células muito pequenas, dispostas em posição imediatamente ventral a cada camada magnocelular e parvocelular.

camada de células ganglionares A camada da retina mais próxima ao centro do olho, contendo células ganglionares.

camada de segmentos externos dos fotorreceptores A camada da retina mais distante do centro do olho, contendo os elementos fotossensíveis dos fotorreceptores.

camada magnocelular do NGL Uma camada do núcleo geniculado lateral que recebe sinais sinápticos de células ganglionares da retina do tipo M.

camada nuclear externa A camada da retina do olho contendo os corpos celulares dos fotorreceptores.

camada nuclear interna A camada da retina do olho contendo os corpos celulares de células bipolares, horizontais e amácrinas.

camada parvocelular do NGL Uma camada do núcleo geniculado lateral que recebe sinais sinápticos de células ganglionares do tipo P da retina.

camada plexiforme externa A camada na retina do olho entre a camada nuclear interna e a camada nuclear externa; contém os neuritos e as sinapses entre fotorreceptores, células horizontais e células bipolares.

camada plexiforme interna A camada da retina do olho, localizada entre a camada de células ganglionares e a camada nuclear interna, que contém os neuritos e as sinapses entre células bipolares, células amácrinas e células ganglionares.

campo receptivo A região de uma superfície sensorial (retina, pele) que, quando estimulada, altera o potencial de membrana de um neurônio.

campo receptivo binocular O campo receptivo de um neurônio que responde à estimulação de quaisquer dos olhos.

campo receptivo centro-periferia Um campo receptivo visual com uma região central circular e uma região periférica, formando um anel ao redor do centro; a estimulação do centro produz uma resposta oposta àquela gerada pela estimulação da periferia.

campo visual A região total do espaço que é visualizada pelos dois olhos quando estão fixos em um ponto.

campo visual binocular A parte do campo visual vista por ambos os olhos.

campos oculares frontais (COF) Uma área cortical no lobo frontal envolvida na geração dos movimentos sacádicos dos olhos.

- canal auditivo** Um canal que conduz do pavilhão à membrana timpânica; a entrada para o ouvido interno.
- canal bolha** O canal de processamento da informação visual que passa através das camadas parvocelulares e coniocelulares do núcleo geniculado lateral e converge sobre as bolhas da camada III do córtex estriado; acredita-se que processe a informação acerca das cores.
- canal de cálcio dependente de voltagem** Uma proteína de membrana que forma um poro permeável a íons Ca^{2+} e que é aberto (ativado) pela despolarização da membrana.
- canal de potássio dependente de voltagem** Uma proteína de membrana que forma um poro permeável a íons K^+ e que é ativado pela despolarização da membrana.
- canal de sódio dependente de voltagem** Uma proteína de membrana que forma um poro permeável a íons Na^+ , que é ativado pela despolarização da membrana.
- canal espinhal** O espaço preenchido com líquido cerebrospinal dentro da medula.
- canal iônico ativado por transmissor** Proteína de membrana que forma um poro permeável a íons e com portão, sendo ativado por um neurotransmissor.
- canal iônico** Um proteína que atravessa a membrana, formando um poro que permite a passagem de íons de um lado a outro da membrana.
- canal semicircular** Um componente do labirinto vestibular no ouvido interno que faz a transdução da rotação da cabeça.
- canalopatia** Uma doença genética humana causada por alterações na estrutura e na função de canais iônicos.
- canalrodopsina 2 (ChR2)** Um canal catiônico fotossensível, originalmente isolado de algas verdes, que pode ser expresso em neurônios e usado para controlar sua atividade usando a luz.
- cápsula interna** Um grande conjunto de axônios que conecta o telencéfalo com o diencéfalo.
- cápsula** Um conjunto de axônios que conecta o cérebro com o tronco encefálico.
- cascatas de segundo mensageiro** Um processo de múltiplos passos que acopla a ativação de um receptor de neurotransmissor à ativação de enzimas intracelulares.
- catabolismo** A quebra de moléculas nutrientes complexas em moléculas mais simples; também denominado metabolismo catabólico. *Ver também* anabolismo.
- catecolaminas** Os neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina.
- cátion** Um íon carregado positivamente. *Ver também* ânion.
- caudal** Uma referência anatômica que significa no sentido da cauda, ou posterior.
- CCK** *Ver* colecistocinina (CCK).
- célula amácrina** Um neurônio na retina do olho que projeta neuritos lateralmente na camada plexiforme interna.
- célula bipolar OFF** Uma célula bipolar na retina que despolariza em resposta ao escuro (luz OFF) no centro de seu campo receptivo.
- célula bipolar ON** Um célula bipolar da retina que despolariza em resposta à luz (luz ON) no centro de seu campo receptivo.
- célula bipolar** Uma célula que, na retina, conecta fotorreceptores a células ganglionares.
- célula ciliada externa** Uma célula receptora auditiva localizada mais distante do modíolo que os pilares de Corti no ouvido interno.
- célula ciliada interna** Uma célula auditiva localizada entre o modíolo e os pilares de Corti; o transdutor primário do som em um sinal eletroquímico.
- célula ciliada** Uma célula auditiva que transduz o som em uma alteração no potencial de membrana ou uma célula vestibular que transduz os movimentos da cabeça em uma alteração no potencial de membrana.
- célula com oposição de cor** Uma célula no sistema visual com resposta excitatória a comprimentos de onda de luz de uma cor e resposta inibitória a comprimentos de onda de outra cor; os pares de cor que cancelam um ao outro são vermelho-verde e azul-amarelo.
- célula complexa** Um tipo de neurônio do córtex visual que tem um campo receptivo com seletividade de orientação, sem distinções de sub-regiões “ON” e “OFF”.
- célula de grade** Neurônio no córtex entorrinal que tem múltiplos campos de lugar, arranjados em uma grade hexagonal.
- célula de lugar** Um neurônio no hipocampo de rato que responde apenas quando o animal está em uma certa região do espaço.
- célula de Purkinje** Uma célula no córtex cerebelar que projeta um axônio para núcleos cerebelares profundos.
- célula de Schwann** Uma célula glial que fornece a mielina no sistema nervoso periférico.
- célula endimária** Um tipo de célula glial que fornece o revestimento do sistema ventricular do encéfalo.
- célula estrelada** Um neurônio caracterizado por uma distribuição radial de dendritos, semelhante a uma estrela.
- célula ganglionar do tipo M** Um tipo de célula ganglionar na retina caracterizada por grande corpo celular e árvore dendrítica, resposta transitória à luz e falta de sensibilidade a diferentes comprimentos de onda da luz; também denominada célula M.
- célula ganglionar do tipo P** Um tipo de célula ganglionar na retina, caracterizado por corpo celular e árvore dendrítica pequenos, resposta sustentada à luz e sensibilidade a diferentes comprimentos de onda da luz; também denominada célula P.
- célula ganglionar não M não P** Uma célula ganglionar na retina que não é do tipo M nem do tipo P, com base na morfologia celular e nas propriedades de resposta. Dos vários tipos de células nessa categoria, algumas se sabe serem sensíveis ao comprimento de onda da luz.
- célula ganglionar** Uma célula na retina que recebe aferentes de células bipolares e envia um axônio para o nervo óptico.
- célula glial radial** Uma célula glial no encéfalo embrionário que estende um processo da zona ventricular para a superfície do encéfalo, ao longo do qual neurônios e células gliais imaturos migram.
- célula granular cerebelar** Um neurônio no córtex cerebelar que recebe aferentes das fibras musgosas e dá origem às

fibras paralelas que inervam as células de Purkinje. Acredita-se que a plasticidade nas sinapses entre as células granulares e as células de Purkinje seja importante para o aprendizado motor.

célula horizontal Uma célula na retina do olho que projeta neuritos lateralmente para a camada plexiforme externa.

célula neurosecretora magnocelular Um neurônio grande dos núcleos periventricular e supraóptico do hipotálamo que se projeta para a neuro-hipófise e secreta ocitocina ou vasopressina no sangue.

célula neurosecretora parvocelular Um pequeno neurônio do hipotálamo medial e periventricular que secreta hormônios peptídicos hipofisetróficos na circulação porta hipotálamo-hipofisária para estimular ou inibir a liberação de hormônios da adeno-hipófise.

célula piramidal Um neurônio caracterizado por ter um corpo celular com formato de pirâmide e árvore dendrítica alongada; encontrado no córtex cerebral.

célula precursora neural Um neurônio imaturo, antes da diferenciação celular.

célula receptora gustatória Um célula epitelial modificada que faz a transdução do estímulo gustativo.

célula simples Uma célula encontrada no córtex visual primário, tendo um campo receptivo seletivo para orientação alongado, com sub-regiões distintas ON e OFF.

células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis Neurônios fotossensíveis na camada de células ganglionares da retina, que transduzem a luz usando o fotopigmento melanopsina.

células-tronco pluripotentes induzidas Células-tronco com o potencial de se diferenciarem em qualquer tipo celular, incluindo neurônios, e que são transformadas quimicamente a partir de células maduras derivadas de um indivíduo.

cerebelo Uma estrutura derivada do rombencéfalo, ligada ao tronco encefálico na ponte; um importante centro do controle do movimento.

cérebro A maior parte do prosencéfalo; também denominado telencéfalo.

ciclo estral O ciclo reprodutivo feminino na maioria dos mamíferos não primatas nos quais há episódios periódicos de estro, ou disponibilidade para a cópula.

ciclo menstrual O ciclo reprodutivo feminino em primatas.

circuito de Papez Um circuito de estruturas anatômicas interconectando o hipotálamo e o córtex, que Papez propôs ser um sistema para a emoção.

circulação porta hipotálamo-hipofisária Um sistema de vasos sanguíneos que transporta hormônios hipofisetróficos do hipotálamo para a adeno-hipófise.

citoarquitetura O arranjo de corpos celulares neuronais em várias partes do encéfalo.

citocromo oxidase Uma enzima mitocondrial cuja atividade encontra-se bastante concentrada em células que formam as bolhas do córtex visual primário.

citoesqueleto O arcabouço interno, consistindo de microtúbulos, neurofilamentos e microfilamentos, que dá à célula seu formato característico.

citoplasma Material celular contido pela membrana celular, incluindo as organelas, mas excluindo o núcleo.

citossol O fluido aquoso dentro da célula.

cóclea Uma estrutura óssea espiralada no ouvido interno que contém as células ciliadas que fazem a transdução do som.

codificação temporal A representação da informação pela precisão temporal dos potenciais de ação, e não por sua taxa média.

código de população A representação de informação sensorial motora ou cognitiva pela atividade distribuída entre um grande número de neurônios. Um exemplo é a cor, que é codificada pela atividade relativa dos tipos de cones da retina.

colateral axonal Uma ramificação do axônio.

colateral de Schaffer Um axônio de um neurônio de CA3 no hipocampo que inerva neurônios em CA1. As sinapses das colaterais de Schaffer exibem LTP e LTD, formas de plasticidade sináptica que se acredita serem importantes para a formação da memória.

colecistocinina (CCK) Um peptídeo encontrado em alguns neurônios dos sistemas nervosos central e periférico e em algumas células endoteliais que recobrem a superfície do início do tracto gastrointestinal; um sinal de saciedade que inibe o comportamento alimentar, em parte por agir em axônios do nervo vago que respondem à distensão gástrica.

colículo inferior Um núcleo no mesencéfalo, a partir do qual todos os sinais auditivos ascendentes se projetam para o núcleo geniculado medial.

colículo superior Uma estrutura no tecto do mesencéfalo que recebe aferentes diretos da retina e controla os movimentos sacádicos dos olhos.

colinérgico Descreve neurônios ou sinapses que produzem e liberam acetilcolina.

coloração de Golgi Um método de coloração do tecido nervoso que mostra os neurônios com todos os seus neuritos; assim denominada em homenagem ao seu descobridor, o histologista italiano Camillo Golgi (1843-1926).

coloração de Nissl Uma classe de corantes básicos que coram o soma dos neurônios; assim denominados em homenagem ao seu descobridor, o histologista alemão Franz Nissl (1860-1919).

coluna de dominância ocular Uma região do córtex estriado que recebe informação predominantemente de um olho.

coluna de orientação Uma coluna de neurônios corticais visuais que se estende da camada II à camada VI, neurônios estes que respondem melhor à mesma orientação do estímulo.

coluna dorsal Um tracto de substância branca no lado dorsal da medula espinhal, levando axônios do tato e proprioceptivos para o tronco encefálico.

comissura Qualquer conjunto de axônios que conecta um lado do encéfalo com o outro.

comissurotomizados, estudos em Um exame do comportamento em animais ou em seres humanos que tiveram os

hemisférios cerebrais desconectados pela secção do corpo caloso.

competição binocular Um processo que, acredita-se, ocorre durante o desenvolvimento do sistema visual em que aferências oriundas dos dois olhos competem ativamente para inervar as mesmas células.

complexo do prosencéfalo basal Diversos núcleos colinérgicos do telencéfalo, incluindo núcleos septais mediais e o núcleo basal de Meynert.

comportamento motivado Comportamento incitado para alcançar um objetivo.

condicionamento clássico Um procedimento de aprendizado utilizado para associar um estímulo que evoca uma resposta mensurável com um outro estímulo que normalmente não evoca aquela resposta.

condicionamento operante Um procedimento de aprendizado utilizado para associar uma resposta, como um ato motor, com um estímulo que funciona como recompensa, como um alimento.

condução saltatória Propagação de um potencial de ação ao longo de um axônio mielinizado.

condutância elétrica A capacidade relativa de uma carga elétrica de migrar de um ponto a outro; representada pelo símbolo g e medida em siemens (S). A condutância é o inverso da resistência e está relacionada à corrente elétrica e à voltagem pela lei de Ohm.

condutância Ver condutância elétrica.

cone de crescimento A ponta especializada de um neurito em crescimento.

cone de implantação axonal Um alargamento do axônio onde ele se junta ao soma.

cone Um fotorreceptor na retina contendo um dos três pigmentos com sensibilidade máxima a diferentes comprimentos de onda da luz. Os cones estão concentrados na fóvea, são especializados para a visão diurna e responsáveis por toda a visão de cores. Ver também bastonete.

conectoma Um diagrama que detalha circuitos, mostrando como os neurônios se conectam uns aos outros via sinapses.

conjuntiva A membrana que se dobra desde as pálpebras e se liga à esclera do olho.

conjunto de neurônios motores Todos os neurônios motores alfa inervando as fibras de um único músculo esquelético.

consciência A percepção de estímulos externos e de pensamentos e sentimentos internos.

consciência, correlatos neurais da Eventos neurais mínimos suficientes para um determinado percepto consciente.

consciência, o problema difícil da Como e por que experiências conscientes subjetivas surgem a partir de processos físicos.

consciência, problemas fáceis da Fenômenos relacionados à consciência, que podem ser estudados por métodos científicos; não o problema mais difícil das bases neurais da experiência consciente.

consolidação da memória O processo pelo qual a memória de curto prazo, que dura de horas a dias, é convertida na memória de longo prazo, que dura de semanas a anos.

consolidação sináptica A transformação de informação sensorial em um traço temporário de memória no hipocampo.

consolidação sistêmica A transformação de um traço temporário de memória no hipocampo em um engrama permanente no neocórtex.

constante de comprimento Um parâmetro utilizado para descrever quão distantes as alterações no potencial de membrana podem se espalhar passivamente ao longo de um cabo, como um axônio ou um dendrito, representada pelo símbolo λ . A constante de comprimento λ é a distância em que a despolarização cai a 37% do valor original; λ depende da razão entre a resistência da membrana (r_m) e a resistência interna (r_i).

contralateral Uma referência anatômica que significa no lado oposto à linha média.

cooperatividade Uma propriedade da potenciação de longa duração, refletindo o requerimento de que muitas aferências estejam ativas ao mesmo tempo durante um tétano para induzir a potenciação de longa duração. Ver também potenciação de longa duração (LTP).

córnea A superfície externa transparente do olho.

corno de Ammon Uma camada de neurônios no hipocampo que envia axônios através do fórnice.

corno dorsal A região dorsal da medula espinhal contendo corpos celulares neuronais.

corno ventral A região ventral da medula contendo corpos celulares de neurônios.

corpo caloso A maior comissura cerebral, consistindo de axônios que conectam o córtex dos dois hemisférios cerebrais.

corpo celular A região central do neurônio contendo o núcleo; também denominado soma ou pericário.

corpúsculo de Pacini Um mecanorreceptor da parte profunda da pele, seletivo para vibrações de alta frequência.

corrente do escuro A corrente de entrada de sódio que ocorre nos fotorreceptores no escuro.

corrente elétrica A taxa de movimento de cargas elétricas, representada pelo símbolo I e medida em amperes (A).

corte-junção do RNA (splicing) O processo pelo qual são removidos os íntrons, regiões de um transcrito primário de RNA que não são usadas para codificar proteína.

córtex auditivo primário Área 41 de Brodmann, na superfície superior do lobo temporal; também denominado A1.

córtex cerebelar Uma camada de substância cinzenta localizada logo sob a superfície da pia no cerebelo.

córtex cerebral A camada de substância cinzenta que se situa logo sob a superfície do cérebro.

córtex cingulado anterior Região do córtex cerebral imediatamente anterior à porção descendente do corpo caloso e que tem sido implicada na patofisiologia dos transtornos de humor.

córtex entorrinal Uma região cortical no lobo temporal medial que ocupa o lado medial ao sulco rinal; fornece aferências para o hipocampo.

córtex estriado Córtex visual primário, área 17 de Brodmann; também denominado V1.

córtex gustatório primário A área do neocórtex que recebe informação gustativa do núcleo ventroposterior medial.

córtex intraparietal lateral (área LIP) Uma área cortical no interior do sulco intraparietal envolvida na orientação dos movimentos oculares; as respostas dos neurônios LIP sugerem que estejam envolvidos na memória de trabalho.

córtex motor Áreas corticais 4 e 6, as quais estão diretamente envolvidas no controle do movimento voluntário.

córtex motor primário Área 4 de Brodmann, localizada no giro pré-central; a região do córtex que, quando fracamente estimulada, determina contrações musculares localizadas; também denominado M1.

córtex olfatório A região do córtex cerebral que se conecta com o bulbo olfatório, separada do neocórtex pela fissura rinal.

córtex para-hipocampal Uma região cortical no lobo temporal medial situada lateralmente ao sulco rinal.

córtex parietal posterior A região posterior do lobo parietal, principalmente as áreas 5 e 7 de Brodmann, envolvida na integração visual e somatossensorial e na atenção.

córtex perirrinal Uma região cortical no lobo temporal medial que ocupa a face lateral do sulco rinal. Lesões nessa área em seres humanos produzem profunda amnésia anterógrada.

córtex pré-frontal A área cortical na porção mais rostral do lobo frontal que recebe aferências do núcleo dorsomedial do tálamo.

córtex Qualquer conjunto de neurônios que formam uma lâmina fina, normalmente na superfície do encéfalo.

córtex somatossensorial primário Área 3b de Brodmann, localizada no giro pós-central; também denominado S1.

córtex suprarrenal O segmento externo da glândula suprarrenal; libera glicocorticoides (cortisol, corticosterona) quando estimulado pelo hormônio adrenocorticotrófico da hipófise.

córtex visual primário Área 17 de Brodmann, localizada no polo do lobo occipital; também denominado córtex estriado e V1.

cortisol Um hormônio esteroide liberado pelo córtex da glândula suprarrenal; mobiliza reservas de energia, suprime o sistema imune e tem ações diretas sobre alguns neurônios do sistema nervoso central.

cotransmissor Um de dois ou mais neurotransmissores diferentes liberados de um único terminal nervoso pré-sináptico.

CRH Ver hormônio liberador de corticotrofina (CRH).

crise generalizada Atividade neural patológica de grande extensão e sincrônica que se espalha, englobando o total dos hemisférios cerebrais. *Ver também* crise parcial.

crise parcial Atividade neural patologicamente grande e sincrônica, que se mantém localizada em uma região relativamente pequena do encéfalo. *Ver também* crise generalizada.

crista neural O primitivo sistema nervoso periférico do embrião, consistindo do ectoderma neural que se eleva bilateralmente à medida que o tubo neural se forma.

cristalino A estrutura transparente situada entre o humor aquoso e o humor vítreo que possibilita que o olho ajuste seu foco a diferentes distâncias de visão.

cromossomo Uma estrutura no núcleo celular contendo uma longa sequência de DNA.

D

DA Ver dopamina (DA).

DAG Ver diacilglicerol (DAG).

déficit de atenção com hiperatividade, transtorno do (TDAH) Condição comportamental caracterizada por falta de atenção, hiperatividade e impulsividade.

dendrito Um neurito especializado para receber sinais de entrada sinápticos de outros neurônios.

densidade pós-sináptica Uma diferenciação da membrana pós-sináptica que é o sítio dos receptores para os neurotransmissores.

depressão de longa duração (LTD) Um decréscimo de longa duração na eficiência da transmissão sináptica que se segue a certos tipos de estímulos condicionados.

depressão maior Um transtorno afetivo caracterizado por prolongado e grave déficit do humor; pode incluir ansiedade, distúrbios do sono e outros distúrbios fisiológicos.

dermatomo Uma região da pele inervada pelo par de raízes dorsais de um segmento espinhal.

despolarização Uma alteração no potencial de membrana, que o leva do valor no repouso (p. ex., -65 mV) a um valor menos negativo (p. ex., 0 mV).

diacilglicerol (DAG) Uma molécula de segundo mensageiro formada pela ação da fosfolipase C sobre o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. O DAG ativa a enzima proteína-cinase C.

diencefalo Uma região do tronco encefálico derivada do prosencefalo. Estruturas diencefálicas incluem o tálamo e o hipotálamo.

diferenciação da membrana Um denso acúmulo de proteínas adjacentes e dentro da membrana nos dois lados da fenda sináptica.

diferenciação Durante o desenvolvimento embrionário, o processo pelo qual as estruturas se tornam mais elaboradas e especializadas.

difusão O movimento dependente de temperatura das moléculas, de regiões de alta concentração para regiões de baixa concentração, resultando em uma distribuição mais uniforme.

dimorfismo sexual Uma diferença na estrutura ou no comportamento relacionada com o sexo.

dioptria Uma unidade de medida para o poder refrator do olho; a recíproca da distância focal.

disco óptico A localização na retina de onde os axônios do nervo óptico deixam o olho.

dislexia Dificuldade de aprender a ler, apesar de inteligência e treino normais.

dispraxia verbal Uma incapacidade de produzir os movimentos musculares coordenados necessários para a fala, na ausência de lesão a nervos ou músculos.

divisão entérica Um divisão do sistema nervoso visceral que inerva os órgãos digestórios; consiste dos plexos mientérico e submucoso.

divisão parassimpática Uma divisão do sistema nervoso visceral que mantém os batimentos cardíacos e as funções respiratórias, metabólicas e digestórias em condições normais; os seus axônios periféricos emergem do tronco encefálico e da parte sacral da medula espinhal. *Ver também* divisão simpática.

divisão simpática Uma divisão do sistema nervoso visceral que, em situações de luta ou fuga, ativa várias respostas fisiológicas, incluindo aumento dos batimentos cardíacos, da respiração, da pressão arterial e da mobilização de energia, além de diminuir as funções digestórias e reprodutivas; seus axônios periféricos emergem das porções torácica e lombar da medula. *Ver também* divisão parassimpática.

DNA (ácido desoxirribonucleico) Uma molécula em dupla-fita, construída a partir de quatro nucleotídeos distintos unidos em cadeias e que contém as instruções genéticas para a célula.

doença de Huntington Uma condição hereditária, progressiva, inevitavelmente fatal, caracterizada por discinesias, demência e transtornos de personalidade e associada à profunda degeneração dos neurônios nos núcleos da base e no córtex cerebral.

doença de Parkinson Um distúrbio do movimento causado por lesão da substância *nigra*, caracterizado por pobreza de movimentos, dificuldade de iniciar movimentos voluntários e tremor durante o repouso.

dopa Um precursor químico da dopamina e de outras catecolaminas.

dopamina (DA) Uma das catecolaminas que funciona como neurotransmissor, sintetizada a partir do dopa.

dor referida Dor percebida como oriunda de um local diferente de sua origem real. A ativação de nociceptores dentro dos órgãos viscerais é geralmente percebida como dor originária da pele ou do músculo esquelético.

dorsal Uma referência anatômica que significa a direção no sentido das costas.

doutrina neuronal O conceito de que os neurônios são a unidade funcional elementar do encéfalo e de que os neurônios se comunicam uns com os outros por contato, não por continuidade.

dura-máter A mais externa das três meninges que recobrem a superfície do sistema nervoso central.

E

EEG *Ver* eletrencefalograma (EEG).

efeito ativacional A capacidade de um hormônio de ativar comportamentos ou processos reprodutivos no organismo maduro.

efeito organizacional A capacidade de um hormônio de influenciar o desenvolvimento pré-natal dos órgãos sexuais e do encéfalo.

eferente Um axônio que se origina em e parte para fora de uma dada estrutura. *Ver também* aferente.

efrina Uma proteína secretada por neurônios em muitas partes do sistema nervoso em desenvolvimento que ajuda a estabelecer conexões axonais topográficas.

eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) Um sistema formado por neurônios do SNC e por células endócrinas que regula a liberação de cortisol pela glândula suprarrenal. Disfunções do sistema HHA têm sido implicadas nos transtornos de ansiedade e de humor.

eletrencefalograma (EEG) Mensuração da atividade elétrica gerada pelo encéfalo e registrada a partir do escalpo.

eletroconvulsoterapia (ECT) Um tratamento para a depressão maior que consiste na indução de atividade elétrica convulsiva no encéfalo.

emoção inconsciente A experiência ou expressão de emoção na ausência de percepção consciente do estímulo que evocou a emoção.

emoções básicas Um pequeno conjunto de emoções que se acredita serem experimentadas de forma única e indivisível e serem inatas e universais entre as culturas.

encéfalo A parte do sistema nervoso central contida na caixa craniana, consistindo de cérebro, cerebelo, tronco encefálico e retinas.

endocanabinoide Uma substância química natural, endógena, que se liga a, e ativa, receptores canabinoides (CB).

endocitose O processo pelo qual um fragmento da membrana celular é destacado e internalizado, sendo convertido em uma vesícula intracelular. *Ver também* exocitose.

endolinfa O fluido que preenche a escala média na cóclea do ouvido interno, contendo alta concentração de K⁺ e baixa concentração de Na⁺.

endorfina Um dos muitos peptídeos opioides endógenos com efeitos semelhantes àqueles da morfina; presente em muitas estruturas do encéfalo, particularmente naquelas relacionadas com a dor.

engenharia genética A manipulação do genoma de um organismo pela inserção ou deleção de sequências de DNA.

engrama A representação física ou localização de uma memória; também denominado traço de memória.

epilepsia Um distúrbio crônico do encéfalo, caracterizado por convulsões recorrentes.

epinefrina Uma catecolamina que funciona como neurotransmissor, sintetizada a partir da noradrenalina; também denominada adrenalina.

epitélio olfatório Uma camada de células revestindo parte das passagens nasais que contém neurônios receptores olfativos.

equação de Goldman Uma relação matemática utilizada para prever o potencial de membrana a partir das concentrações dos íons e da permeabilidade da membrana a eles.

equação de Nernst Uma relação matemática utilizada para calcular um potencial de equilíbrio iônico.

escala média Um compartimento na cóclea situado entre a escala vestibular e a escala timpânica.

escala timpânica Um compartimento na cóclea que se estende desde o helicotrema até a janela redonda.

escala vestibular Um compartimento na cóclea que se estende da janela oval até o helicotrema.

escalonamento sináptico Um ajuste das eficácias sinápticas que atinge toda a célula em resposta a uma mudança na taxa média de disparos do neurônio pós-sináptico.

esclera A parede externa e rígida do globo ocular; o branco do olho.

especificidade de entrada Uma propriedade de algumas formas de plasticidade sináptica que assegura que as modificações induzidas por sinapses ativas sobre um neurônio não se espalhem para outras sinapses no mesmo neurônio.

espinho dendrítico Um pequeno saco de membrana que protrunde dos dendritos de algumas células e recebe sinais sinápticos.

esquizofrenia Transtorno mental caracterizado por uma perda de contato com a realidade; fragmentação do pensamento, da percepção, do humor e do movimento; delírios, halucinações e desorganização da memória.

estereocílio Um cílio semelhante a um cabelo, ligado à ponta de um célula ciliada no ouvido interno.

estrabismo Uma condição na qual os olhos não se encontram perfeitamente alinhados.

estria vascular Endotélio especializado que reveste uma parede da escala média e é responsável pela secreção da endolinfia.

estriado Um termo coletivo para o núcleo caudado e o putame; envolvido no desencadeamento dos movimentos voluntários do corpo; tem um papel na memória de procedimentos.

estribo Um ossículo no ouvido médio ligado à janela oval, que, de algum modo, lembra um estribo.

estrogênios Hormônios esteroides femininos, o mais importante dos quais é o estradiol.

exocitose O processo pelo qual material é liberado de uma vesícula intracelular para o espaço extracelular através da fusão da membrana da vesícula com a membrana celular. *Ver também* endocitose.

expressão gênica O processo de transcrição da informação a partir de um gene em um RNA mensageiro; um gene é um segmento do DNA que contém as instruções para uma única proteína.

extensão A direção do movimento que estende uma articulação.

extensor Um músculo que causa extensão quando se contrai.

F

faixa motora Um nome para a área 4 no giro pré-central; também chamada de córtex motor primário.

fala A linguagem falada.

fasciculação Um processo no qual axônios que crescem juntos permanecem juntos.

fascículo longitudinal dorsal Um feixe de axônios conectando reciprocamente o hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo.

fase ascendente A primeira parte de um potencial de ação; caracterizada por uma despolarização rápida da membrana.

fase descendente A parte do potencial de ação caracterizada por uma rápida queda do potencial de membrana de positivo para negativo.

fator de crescimento do nervo (NGF) Uma neurotrofina necessária para a sobrevivência das células da divisão simpática do sistema simpático/parassimpático; também importante para alguns aspectos do desenvolvimento do sistema nervoso central.

fator de transcrição Uma proteína que regula a ligação da RNA-polimerase ao promotor de um gene.

fator trófico Qualquer molécula que promove a sobrevivência celular.

feixe medial do prosencéfalo Um grande feixe de axônios que cruza através do hipotálamo, transportando eferentes dos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos no tronco encefálico e fibras que interconectam o hipotálamo, as estruturas límbicas e a área tegmentar do mesencéfalo.

feixe Um conjunto de axônios que seguem juntos, mas não têm necessariamente as mesmas origens e/ou mesmos destinos.

fenda sináptica A região separando as membranas pré e pós-sinápticas.

feromônio Um estímulo olfativo utilizado para comunicação química entre indivíduos.

fibra extrafusar Uma fibra muscular no músculo esquelético que se situa fora do fuso muscular e recebe inervação de neurônios motores alfa.

fibra intrafusar A fibra muscular especializada dentro de um fuso muscular que recebe inervação motora de neurônios motores gama.

fibra muscular Uma célula muscular esquelética multinucleada.

fibra musgosa O axônio de um neurônio pontino que inerva células granulares cerebelares. Esse termo é também usado para descrever os axônios das células granulosas do giro denteado que inervam a área CA3 do hipocampo.

fibra paralela O axônio de uma célula granular cerebelar que inerva as células de Purkinje. Acredita-se que a plasticidade na sinapse entre as fibras paralelas e as células de Purkinje seja importante para o aprendizado motor.

fibra trepadeira Um axônio de um neurônio da oliva inferior que inerva uma célula de Purkinje do cerebelo. A atividade da fibra trepadeira é um importante gatilho para a LTD, uma forma de plasticidade sináptica que se acredita ser importante para o aprendizado motor.

filamento fino Uma parte do citoesqueleto de uma célula muscular contendo actina, ancorado nas linhas Z e deslizando ao longo dos filamentos grossos para determinar a contração muscular.

filamento grosso Uma parte do citoesqueleto de uma célula muscular contendo miosina, disposto entre filamentos finos e deslizando ao longo deles para determinar a contração muscular.

fixação de voltagem (voltage clamp) Uma técnica que permite ao investigador manter o potencial de membrana constante enquanto mede correntes transmembrana.

flexão A direção do movimento quando uma articulação se fecha.

flexor Um músculo que determina flexão quando se contrai.

foco da atenção A capacidade de deslocar atenção visual para diferentes objetos do mesmo modo que um foco de luz se move ao explorar uma sala escura.

fonemas O conjunto de sons distintos utilizados em uma língua.

força de impulsão iônica A diferença entre o potencial de membrana real, V_m , e o potencial de equilíbrio iônico, E_{ion} .

formação reticular Uma região do tronco encefálico situada ventralmente ao aqueduto cerebral e ao quarto ventrículo; envolvida em muitas funções, incluindo o controle da postura e da locomoção.

fórnice Um feixe de axônios que se origina na formação hipocampal, forma uma alça ao redor do tálamo e termina no diencéfalo.

fosfodiesterase (PDE) Uma enzima que hidrolisa os nucleotídeos cíclicos monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) e monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que funcionam como segundos mensageiros.

fosfolipase C (PLC) Uma enzima que cliva o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato para formar os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3).

fosforilação Uma reação bioquímica na qual um grupo fosfato (PO_4^{2-}) é transferido do trifosfato de adenosina para outra molécula. A fosforilação de proteínas por proteínas-cinase muda suas atividades biológicas.

fotorreceptor Uma célula especializada na retina que faz a transdução de energia luminosa em alterações no potencial de membrana.

fóvea A depressão na retina no centro da mácula; em seres humanos, a fóvea contém apenas fotorreceptores do tipo cone e é especializada para visão de alta acuidade.

frequência característica A frequência do som para a qual um neurônio no sistema auditivo produz sua maior resposta.

frequência O número de ondas de som ou outros eventos discretos por segundo, expresso em hertz (Hz).

FSH *Ver* hormônio foliculostimulante (FSH).

fuso muscular Uma estrutura especializada dentro dos músculos esqueléticos que sente a extensão do músculo; fornece informação sensorial a neurônios na medula espinhal via axônios do grupo Ia; também denominado receptor de estiramento.

G

GABA *Ver* ácido gama-aminobutírico (GABA).

GABAérgico Descreve neurônios ou sinapses que produzem e liberam ácido gama-aminobutírico.

gânglio da raiz dorsal Um conjunto de corpos celulares dos neurônios sensoriais que são parte do sistema nervoso periférico somático. Há um gânglio da raiz dorsal para cada nervo espinhal.

gânglio espiral Um conjunto de neurônios no modíolo da cóclea que recebe sinais de células ciliadas e envia eferentes para os núcleos cocleares no bulbo via nervo auditivo.

gânglio Um conjunto de neurônios no sistema nervoso periférico.

gânglios neurovegetativos Gânglios periféricos do sistema simpático e parassimpático.

gene Uma unidade da herança genética; uma sequência de DNA que codifica um único polipeptídeo ou proteína.

gene-relógio Um gene envolvido de modo crítico no mecanismo molecular do ritmo circadiano; genes-relógio são traduzidos em proteínas que regulam sua própria transcrição e sua expressão aumenta e diminui ao longo de um ciclo de cerca de 24 horas.

genoma O conteúdo total do material genético de um organismo.

genótipo A composição genética de um animal ou pessoa.

gerador central de padrão Um circuito neural que produz atividade motora rítmica.

giro denteado Uma camada de neurônios no hipocampo que recebe aferências do córtex entorrinal.

giro Uma saliência sinuosa situada entre os sulcos do cérebro.

glia (célula glial) Uma célula de suporte no sistema nervoso. As células gliais são classificadas em quatro categorias: astrócitos, oligodendróglia, células de Schwann e micróglia. Os astrócitos regulam o meio extracelular do encéfalo. Os oligodendrócitos e as células de Schwann produzem a mielina, e a micróglia limpa detritos no tecido.

glicina (Gli) Um aminoácido; um neurotransmissor inibitório em algumas regiões no sistema nervoso central.

globo pálido Uma parte dos núcleos da base no prosencéfalo basal; consiste dos segmentos externo (GPe) e interno (GPi). Envolvido no controle motor.

glomérulo Um agrupamento de neurônios no bulbo olfatório que recebe aferentes dos neurônios receptores olfatórios.

glutamatérgico Descrevendo neurônios ou sinapses que produzem e liberam glutamato.

glutamato (Glu) Um aminoácido; o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central.

GMPc *Ver* monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

GnRH *Ver* hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

gonadotrofinas Hormônios secretados pela adeno-hipófise que regulam a liberação de androgênios e estrogênios dos testículos e dos ovários.

gradiente de concentração Uma diferença de concentração de uma região para outra. Os gradientes de concentração iônica através da membrana neuronal ajudam a determinar o potencial de membrana.

grânulo secretor Uma vesícula esférica delimitada por membrana de cerca de 100 nm de diâmetro, contendo peptídeos destinados à secreção por exocitose; também denominado vesícula eletronicamente densa.

grelina Um peptídeo secretado por células no estômago, que estimula o apetite pela ativação de neurônios orexigênicos no hipotálamo.

grupoamento celular (cell assembly) Um grupo de neurônios simultaneamente ativos que representa um objeto mantido na memória.

gustação O sentido do paladar.

H

habituação Um tipo de aprendizado não associativo que leva à diminuição de respostas comportamentais após estimulação repetida.

helicotrema Um buraco no ápice da cóclea no ouvido interno que conecta a escala timpânica à escala vestibular.

hemicampo visual A metade do campo visual em um dos lados do ponto de fixação.

hemisférios cerebelares As regiões laterais de cerebelo.

hemisférios cerebrais Os dois lados do cérebro, derivados do par de vesículas telencefálicas.

hertz (Hz) A unidade da frequência equivalente a ciclos por segundo.

HHA Ver eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA).

hibridização *in situ* Um método para localizar fitas de RNA mensageiro dentro das células.

hiperalgesia Uma redução no limiar da dor, um aumento na resposta a estímulos dolorosos ou uma dor espontânea que se segue a uma lesão localizada.

hiperpolarização pós-potencial A hiperpolarização que se segue a uma forte despolarização da membrana; a última parte de um potencial de ação (*undershoot*).

hipocampo Uma região do córtex cerebral situada adjacente e medialmente ao córtex olfatório. Em seres humanos, o hipocampo situa-se no lobo temporal e tem um papel especial no aprendizado e na memória e na regulação do eixo hipotálamo-hipófise.

hipotálamo A parte ventral do diencefalo, envolvida no controle do sistema simpático/parassimpático e da glândula hipofisária.

hipótese da deficiência de serotonina A ideia de que o comportamento agressivo está inversamente relacionado à atividade serotoninérgica.

hipótese da quimioafinidade A hipótese de que marcadores químicos no axônio em crescimento são combinados com marcadores químicos complementares em seus alvos.

hipótese diátese-estresse para transtornos do humor Uma hipótese que sugere que a depressão seja causada por uma combinação de predisposição genética e estresse determinado por fatores ambientais.

hipótese do comutador molecular A ideia de que proteínas-cinase podem ser acionadas por autofosforilação para um estado em que não mais requeiram a presença de um segundo mensageiro específico para se tornarem ativas. Essas cinases persistentemente ativas podem manter a memória de um episódio de forte ativação sináptica. Inicialmente proposta por John Lisman, da Universidade Brandeis.

hipótese dopaminérgica da esquizofrenia Uma hipótese que sugere que a esquizofrenia seja causada por ativação excessiva de receptores D2 no sistema dopaminérgico mesocorticolímbico do encéfalo.

hipótese glutamatérgica da esquizofrenia Uma hipótese que sugere que a esquizofrenia seja causada por uma

redução na ativação dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) no encéfalo.

hipótese lipostática Uma hipótese que propõe que a gordura corporal seja mantida homeostaticamente em um nível específico.

hipótese monoaminérgica dos transtornos de humor Uma hipótese que sugere que a depressão seja uma consequência de uma redução nos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos, particularmente serotonina e noradrenalina, no encéfalo.

histologia O estudo microscópico da estrutura dos tecidos.

homeostasia O funcionamento equilibrado dos processos fisiológicos e a manutenção do meio interno do organismo dentro de limites estreitos.

hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) Um hormônio liberado pela adeno-hipófise em resposta ao hormônio liberador de corticotrofina; estimula a liberação de glicocorticoides pela glândula suprarrenal.

hormônio antidiurético (ADH) Ver vasopressina.

hormônio foliculestimulante (FSH) Um hormônio secretado pela adeno-hipófise; suas diversas ações incluem o crescimento dos folículos nos ovários e a maturação do esperma nos testículos.

hormônio hipofiseotrófico Um hormônio peptídico, como o hormônio liberador de corticotrofina ou o hormônio liberador de gonadotrofinas, liberado no sangue pelas células neurosecretores parvocelulares do hipotálamo, que estimula ou inibe a secreção de hormônios pela adeno-hipófise.

hormônio liberador de corticotrofina (CRH) Um hormônio liberado por neurônios no núcleo paraventricular do hipotálamo; estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da adeno-hipófise.

hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) Um hormônio hipofiseotrófico secretado pelo hipotálamo; regula a liberação de hormônio luteinizante e de hormônio foliculestimulante a partir da adeno-hipófise.

hormônio luteinizante (LH) Um hormônio secretado pela adeno-hipófise; os seus diversos papéis incluem a estimulação da produção de testosterona em machos e a facilitação do desenvolvimento do folículo e da ovulação em fêmeas.

5-HT Ver serotonina.

humor aquoso O fluido entre a córnea e o cristalino do olho.

humor vítreo A substância gelatinosa que preenche o olho entre o cristalino e a retina.

I

identidade de gênero Uma percepção do sujeito de sua masculinidade ou feminilidade.

imunocitoquímica Um método anatômico que utiliza anticorpos para estudar a localização de moléculas dentro das células.

inanição Um estado de balanço energético negativo, no qual a ingestão de energia não é o suficiente para atender às demandas do organismo, resultando em perda de tecido adiposo. Ver também obesidade.

inervação Fornecimento de sinais de entrada sinápticos para uma célula ou um conjunto de células.

inflamação Uma resposta natural protetora dos tecidos contra estímulos danosos. Os sinais cardinais da inflamação na pele incluem calor, rubor, edema e dor.

inibição por derivação (*shunting*) Uma forma de inibição sináptica em que o principal efeito é a redução da resistência da membrana, desviando, assim, a corrente despolarizante gerada nas sinapses excitatórias.

inibição recíproca O processo pelo qual a contração de um conjunto de músculos é acompanhada pelo relaxamento dos músculos antagonistas.

inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) Um fármaco, como a fluoxetina (Prozac), que prolonga as ações da serotonina liberada sinápticamente devido à inibição de sua recaptação; utilizado para tratar a depressão e o transtorno obsessivo-compulsivo.

inibidor Um fármaco ou toxina que bloqueia a ação normal de uma proteína ou de um processo bioquímico.

inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) Uma molécula de segundo mensageiro formada pela ação da fosfolipase C sobre o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. O IP₃ determina a liberação de Ca²⁺ a partir de depósitos intracelulares.

ínsula Parte do córtex cerebral, também conhecida como córtex insular, situada dentro do sulco lateral, entre os lobos temporal e parietal.

insulina Um hormônio liberado pelas células β do pâncreas; regula os níveis de glicose no sangue pelo controle da expressão dos transportadores de glicose na membrana plasmática de células não neuronais.

integração sináptica O processo pelo qual múltiplos PEPS e/ou PIPS se combinam em um neurônio pós-sináptico, em alguns casos disparando um ou mais potenciais de ação.

intensidade A amplitude de uma onda sonora. A intensidade do som é a amplitude das diferenças de pressão na onda sonora, que determina a percepção do volume.

interneurônio Qualquer neurônio que não seja um neurônio sensorial nem motor; também utilizado para descrever um neurônio do sistema nervoso central cujo axônio não deixa a estrutura onde o neurônio reside.

íon Um átomo ou molécula que apresenta uma carga elétrica líquida devido a uma diferença entre o número de elétrons e o número de prótons.

IP₃ Ver inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃).

ipsilateral Uma referência anatômica, significando do mesmo lado da linha média.

íris O músculo circular pigmentado que controla o tamanho da pupila no olho.

ISRS Ver inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS).

J

janela oval Um buraco no osso da cóclea do ouvido interno pelo qual movimentos dos ossículos são transferidos em movimento dos fluidos na cóclea.

janela redonda Um orifício coberto por membrana no osso da cóclea do ouvido interno que é contínuo com a escala timpânica na cóclea.

junção comunicante ou gap Uma junção especializada onde uma estreita fenda entre duas células é atravessada por canais proteicos (conexões) que permitem a passagem de íons diretamente de uma célula a outra.

junção neuromuscular Uma sinapse química entre um axônio de um neurônio motor espinhal e uma fibra muscular esquelética.

K

knock-in, camundongo Camundongo no qual um gene foi substituído por outro, modificado para funcionar de modo diferente.

L

labirinto aquático de Morris Uma tarefa utilizada para verificar a memória espacial, na qual um roedor deve nadar para uma plataforma escondida abaixo da superfície de um tanque de água.

labirinto vestibular Uma parte do ouvido interno especializada na detecção de movimentos da cabeça; consiste dos otólitos e dos canais semicirculares.

lâmina reticular Uma fina camada de tecido no ouvido interno que contém as partes superiores das células ciliadas no órgão de Corti.

lateral Uma referência anatômica que significa para longe da linha média.

LCS Ver líquido cerebrospinal (LCS).

lei de Ohm A relação entre a corrente elétrica (I), a voltagem (V) e a condutância (g): $I = gV$. Uma vez que a condutância elétrica é o inverso da resistência (R), a lei de Ohm pode também ser escrita: $V = IR$.

lemnisco medial Um tracto de substância branca do sistema somatossensorial, transportando axônios de núcleos da coluna dorsal para o tálamo.

lemnisco Um tracto que serpenteia o encéfalo como uma fita.

leptina Um hormônio proteico liberado pelos adipócitos (células que armazenam gordura), comunicando-os com neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo.

ligação peptídica A ligação covalente entre o grupo amino de um aminoácido e o grupo carboxila de outro.

limiar Um nível de despolarização suficiente para disparar um potencial de ação.

linguagem Um sistema para comunicar informação que usa palavras ou sinais combinados de acordo com regras gramaticais.

linha média A linha imaginária que corta ao meio o sistema nervoso nas metades direita e esquerda.

linha Z Uma banda delimitando sarcômeros na miofibrila de uma fibra muscular.

líquido cerebrospinal (LCS) O líquido produzido pelo plexo coriário, que flui através do sistema ventricular, no sistema nervoso central, para o espaço subaracnóideo.

lítio Um elemento que existe em solução como cátion monovalente e que é efetivo no tratamento do transtorno bipolar.

lobo frontal A região do cérebro situada anteriormente ao sulco central sob o osso frontal.

lobo límbico O hipocampo e as áreas corticais que margeiam o tronco encefálico em mamíferos, os quais Broca propôs como um lobo distinto do encéfalo.

lobo occipital A região do cérebro situada sob o osso occipital.

lobo parietal A região do cérebro situada sob o osso parietal.

lobo temporal A região do cérebro situada sob o osso temporal.

locus ceruleus Um pequeno núcleo localizado bilateralmente na ponte; os seus neurônios utilizam noradrenalina como neurotransmissor e projetam-se amplamente para todos os níveis do sistema nervoso central.

locus Um grupo pequeno e bem definido de células. Plural: *loci*.

LTD Ver depressão de longa duração (LTD).

LTP Ver potenciação de longa duração (LTP).

M

M1 Córtex motor primário, área 4.

mácula (1) No olho, um ponto amarelado no meio da retina com relativamente poucos vasos sanguíneos grandes; contém a fóvea. (2) No ouvido, um epitélio sensorial nos órgãos otolíticos, cujas células ciliadas transduzem inclinações e aceleração da cabeça.

magnetencefalografia (MEG) Uma medida de atividade elétrica gerada pelo encéfalo e registrada pela detecção de flutuações associadas do campo magnético, utilizando sensores cercando o crânio.

mania Um estado de humor elevado, expansivo ou irritável, característico do transtorno bipolar.

mapa citoarquitetônico Um mapa, normalmente do córtex cerebral, baseado em diferenças citoarquitetônicas.

mapa de prioridades Um mapa do espaço visual que mostra localizações para onde a atenção deve ser direcionada com base na saliência do estímulo ou em sinais de entrada cognitivos.

mapa de saliências Um mapa do espaço visual que ressalta as localizações de objetos proeminentes.

mapa sensorial Uma representação da informação sensorial dentro de uma estrutura neural que preserva a organização espacial estabelecida para aquela informação no órgão sensorial. Exemplos são os mapas retinotópicos no colículo superior, núcleo geniculado lateral e córtex visual, em que neurônios em posições específicas respondem seletivamente à estimulação de partes específicas da retina.

martelo Um ossículo do ouvido médio ligado à membrana timpânica; seu formato lembra um martelo.

matriz extracelular A rede de proteínas fibrosas depositadas no espaço entre as células.

mecanorreceptor Qualquer receptor sensorial seletivo para estímulos mecânicos, como as células ciliadas do ouvido interno, vários receptores da pele e os receptores de estiramento do músculo esquelético.

medial Uma referência anatômica que significa no sentido da linha média.

medicina molecular Abordagem que utiliza informação genética para desenvolver tratamentos médicos para doenças.

medula espinhal A parte do sistema nervoso central contida na coluna vertebral.

medula suprarrenal (ou adrenal) O segmento interno da glândula suprarrenal, innervado por fibras simpáticas pré-ganglionares; libera adrenalina.

membrana aracnoide A meninge do meio entre as três que cobrem a superfície do sistema nervoso central.

membrana basilar Uma membrana separando a escala timpânica e a escala média na cóclea no ouvido interno.

membrana de Reissner A membrana coclear no ouvido interno, que separa a escala vestibular da escala média.

membrana excitável Qualquer membrana capaz de gerar potenciais de ação. As membranas dos axônios e das células musculares são excitáveis.

membrana neuronal A barreira, com cerca de 5 nm de espessura, que separa o interior do exterior de uma célula nervosa; consiste em uma bicamada de fosfolípidios, na qual proteínas se encontram embebidas; engloba as organelas e as vesículas intracelulares.

membrana tectorial Uma camada de tecido suspensa sobre o órgão de Corti na cóclea do ouvido interno.

memória A retenção de informação aprendida.

memória de curto prazo Retenção da informação acerca de eventos ou fatos recentes, que ainda não está consolidada na memória de longo prazo.

memória de longo prazo Armazenamento de informação que é relativamente permanente e não requer ensaio contínuo.

memória de reconhecimento Memória necessária para se realizar uma tarefa do tipo amostragem não coincidente com retardo.

memória de trabalho Armazenamento temporário de informação, de capacidade limitada e que requer contínua repetição.

memória declarativa Memória para fatos e eventos.

memória distribuída O conceito de que as memórias são codificadas por modificações sinápticas espalhadas de forma ampla em muitos neurônios e não em uma única sinapse ou célula.

memória não declarativa Memória para habilidades, hábitos, respostas emocionais e alguns reflexos.

memória procedural Memória para habilidades e comportamentos.

memória relacional Um tipo de memória em que todos os eventos ocorridos em um certo tempo são armazenados de maneira a os ligar.

meninges Três membranas que cobrem a superfície do sistema nervoso central: a dura-máter, a membrana aracnoide e a pia-máter.

mensageiro retrógrado Qualquer mensageiro químico que transmita informação do lado pós-sináptico de uma sinapse para o lado pré-sináptico.

mesencéfalo A região do encéfalo derivada da vesícula encefálica primária do meio, no embrião. As estruturas do mesencéfalo incluem o tecto e o tegmento.

método de união a ligantes Um método que utiliza ligantes radioativos de receptores (agonistas ou antagonistas) para localizar receptores de neurotransmissores.

microeletrodo Uma sonda utilizada para medir a atividade elétrica das células. Os microeletrodos têm uma ponta muito fina e podem ser confeccionados a partir de metal fundido ou pipetas de vidro preenchidas com solução condutora de eletricidade.

microfilamento Um polímero da proteína actina, formando um cordão trançado de 5 nm de diâmetro; um componente do citoesqueleto.

microglia Um tipo de célula que funciona como um fagócito no sistema nervoso para remover fragmentos deixados por neurônios ou glia mortos.

microiontoforese Um método de aplicação de fármacos e neurotransmissores às células em quantidades muito pequenas.

microtúbulo Um polímero da proteína tubulina, formando um tubo reto e oco com 20 nm de diâmetro. Os microtúbulos, componentes do citoesqueleto, apresentam um papel importante no transporte axoplasmático.

mielina Um envoltório membranoso, ou bainha, que envolve axônios, fornecido pela oligodendróglia no sistema nervoso central e por células de Schwann no sistema nervoso periférico.

miotfibrila Uma estrutura cilíndrica dentro de uma fibra muscular esquelética que se contrai em resposta a um potencial de ação.

miosina Uma proteína do citoesqueleto em todas as células e o principal filamento proteico grosso na fibra muscular esquelética; causa contração muscular pela interação química com a actina.

mitocôndria Uma organela responsável pela respiração celular. A mitocôndria produz trifosfato de adenosina, utilizando a energia produzida pela oxidação dos alimentos.

modelo de consolidação de múltiplos traços Uma alternativa ao modelo-padrão de consolidação da memória, em que o hipocampo participa indefinidamente do armazenamento da memória, juntamente com o neocórtex. Nesse modelo, cada vez que uma memória episódica é evocada em um novo contexto, um traço adicional de memória é formado.

modelo de Wernicke-Geschwind Um modelo para o processamento da linguagem, envolvendo interações entre a área de Broca e a área de Wernicke com áreas sensoriais e motoras.

modelo-padrão da consolidação da memória Uma explicação da formação da memória, na qual a informação sensorial é processada pelo hipocampo e, posteriormente, transferida para o neocórtex para armazenamento permanente.

modificação Hebbiana Um aumento na eficiência de uma sinapse, determinado por ativação simultânea dos neurônios pré e pós-sinápticos.

modulação Um termo utilizado para descrever as ações de neurotransmissores que não evocam diretamente potenciais pós-sinápticos, mas modificam a resposta celular a potenciais excitatórios pós-sinápticos e potenciais inibitórios pós-sinápticos gerados por outras sinapses.

módulo cortical A unidade do córtex cerebral necessária e suficiente para analisar um determinado ponto em uma superfície sensorial.

molécula de adesão celular (CAM) Uma molécula sobre a superfície celular que facilita a adesão das células uma às outras.

monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) Um segundo mensageiro formado a partir do trifosfato de adenosina pela ação da enzima adenilato-ciclase.

monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) Um segundo mensageiro formado a partir do trifosfato de guanosina pela ação da enzima guanilato-ciclase.

monogamia Comportamento de acasalamento em que dois indivíduos formam um forte vínculo que inclui acasalamento exclusivo ou quase exclusivo um com o outro.

músculo antagonista Um músculo que atua contra outro na mesma articulação.

músculo axial Um músculo que controla os movimentos do tronco do corpo.

músculo cardíaco Um tipo de músculo estriado encontrado apenas no coração; contrai-se ritmicamente, mesmo na ausência de inervação.

músculo ciliar Um músculo que controla o formato do cristalino do olho.

músculo distal Um músculo que controla as mãos, os pés ou os dedos.

músculo esquelético O tipo de músculo estriado que está sob controle voluntário e que funciona movendo os ossos ao redor das articulações; derivado dos somitos do mesoderma.

músculo estriado Um tipo de músculo com aparência estriada (com listras); duas categorias são o esquelético e o cardíaco.

músculo extraocular Um músculo que move o olho em sua órbita.

músculo liso Um tipo de músculo do tracto digestório, das artérias e de estruturas relacionadas; innervado pelo sistema simpático/parassimpático, não está sob controle voluntário.

músculo proximal Um músculo que controla os ombros ou a pelve.

músculo sinérgico Um músculo que se contrai com outros músculos para produzir movimento em uma direção.

N

NA Ver noradrenalina (NA).

neocórtex O córtex cerebral, com seis ou mais camadas de neurônios, encontrado apenas em mamíferos.

nervo espinhal Um nervo ligado à medula que inerva o corpo.

nervo óptico O feixe de axônios de células ganglionares que passa do olho até o quiasma óptico.

nervo trigêmeo Nervo craniano V, ligado à ponte e por onde cursam principalmente axônios sensoriais da cabeça, da boca e da dura-máter e axônios motores da mastigação.

nervo Um feixe de axônios no sistema nervoso periférico.

nervo vago Nervo craniano X, origina-se do bulbo e inerva as vísceras das cavidades torácica e abdominal; uma importante fonte de axônios pré-ganglionares parassimpáticos visceromotores.

nervo vestibulo-coclear Nervo craniano VIII, consistindo de axônios que se projetam do gânglio espiral para os núcleos cocleares.

nervos cranianos Doze pares de nervos que se originam de cada lado do tronco encefálico, numerados do mais anterior para o mais posterior. O nervo craniano I é, na verdade, o tracto olfatório, e o nervo craniano II, o nervo óptico; ambos são parte do sistema nervoso central. Os nervos cranianos III a XII, que estão no sistema nervoso periférico, realizam muitas funções variadas.

netrina Um módulo de orientação axonal; uma proteína secretada por células em determinadas localizações no SNC em desenvolvimento, que pode atuar como atrator axonal ou repelente axonal, dependendo do tipo de receptor de netrina expresso no axônio em crescimento.

neurito Um fino tubo que se estende a partir do corpo celular neuronal; há dois tipos, axônios e dendritos.

neurociência afetiva O estudo das bases neurais do humor e da emoção.

neurofarmacologia O estudo dos efeitos de fármacos no tecido nervoso.

neurofilamento Um tipo de filamento intermediário encontrado em neurônios. Os neurofilamentos, que medem 10 nm de diâmetro, são um componente importante do citoesqueleto neuronal.

neuro-hormônio Um hormônio liberado por neurônios na corrente sanguínea.

neuroléptico Uma droga antipsicótica utilizada para o tratamento da esquizofrenia, bloqueando receptores dopaminérgicos; exemplos são a clorpromazina e a clozapina.

neurônio A célula de processamento de informação no sistema nervoso; também chamado de célula nervosa. A maior parte dos neurônios utiliza potenciais de ação para enviar sinais ao longo de certa distância, e todos os neurônios se comunicam uns com os outros utilizando transmissão sináptica.

neurônio bipolar Um neurônio com dois neuritos.

neurônio espinhoso Um neurônio com espinhos dendríticos.

neurônio motor alfa Um neurônio que inerva as fibras extrafusais do músculo esquelético.

neurônio motor gama Um neurônio motor que inerva fibras musculares intrafusais.

neurônio motor Um neurônio que estabelece sinapse com uma célula muscular e determina contração muscular.

neurônio multipolar Um neurônio com três ou mais neuritos.

neurônio não espinhoso Um neurônio sem espinhos dendríticos.

neurônio pós-ganglionar Um neurônio periférico do sistema nervoso visceral; seu corpo celular situa-se em um gânglio neurovegetativo, e seu axônio termina nos órgãos e tecidos periféricos.

neurônio pré-ganglionar Um neurônio das divisões simpática ou parassimpática, cujo corpo celular situa-se no sistema nervoso central (medula espinhal ou tronco encefálico), e seu axônio estende-se perifericamente para

estabelecer sinapses em neurônios pós-ganglionares dos gânglios neurovegetativos.

neurônio sensorial primário Um neurônio especializado para detectar sinais ambientais nas superfícies sensoriais do corpo.

neurônio unipolar Um neurônio com um único neurito.

neurônio-espelho Um neurônio do córtex cerebral que dispara quando um animal desempenha uma ação motora e quando este observa a mesma ação ser efetuada por outro animal.

neurotransmissor Uma substância química que é liberada por um elemento pré-sináptico por estimulação e que ativa receptores pós-sinápticos.

neurotrofina Um membro de uma família de fatores tróficos neuronais, incluindo o fator de crescimento do nervo e o fator neurotrófico derivado do encéfalo.

neurulação A formação do tubo neural a partir do ectoderma neural durante o desenvolvimento embrionário.

NGF Ver fator de crescimento do nervo (NGF).

NGL Ver núcleo geniculado lateral (NGL).

NGM Ver núcleo geniculado medial (NGM).

nocaute, camundongo Camundongo no qual um gene de interesse foi silenciado ou deletado com o uso técnicas de engenharia genética.

nociceptor Qualquer receptor seletivo para estímulos potencialmente danosos; pode induzir sensações de dor.

nódulo de Ranvier Um espaço entre duas bainhas de mielina consecutivas onde um axônio entra em contacto com o líquido extracelular.

noradrenalina (NA) Um neurotransmissor catecolaminérgico sintetizado a partir da dopamina; também denominado norepinefrina.

noradrenérgico Descrevendo neurônios ou sinapses que produzem e liberam noradrenalina.

NSQ Ver núcleo supraquiasmático (NSQ).

núcleo (1) A organela aproximadamente esférica no corpo celular contendo os cromossomos. (2) Uma massa claramente distinguível de neurônios, normalmente no interior do encéfalo.

núcleo arqueado Um núcleo na área periventricular do hipotálamo contendo um grande número de neurônios sensíveis a variações nos níveis de leptina, contribuindo para a regulação do equilíbrio energético.

núcleo caudado Uma parte dos núcleos da base no prosencéfalo basal; envolvido no controle motor.

núcleo coclear dorsal Um núcleo no bulbo que recebe aferentes do gânglio espiral da cóclea do ouvido interno.

núcleo coclear ventral Um núcleo no bulbo, que recebe aferências do gânglio espiral na cóclea do ouvido interno.

núcleo coclear Ver núcleo coclear dorsal, núcleo coclear ventral.

núcleo do tracto solitário Um núcleo no tronco encefálico que recebe aferências sensoriais e as utiliza para coordenar a função neurovegetativa através de eferências a outros núcleos do tronco encefálico e do prosencéfalo e ao hipotálamo.

núcleo geniculado lateral (NGL) Um núcleo talâmico onde a informação oriunda da retina é retransmitida para o córtex visual primário.

núcleo geniculado medial (NGM) Um núcleo relé no tálamo, através do qual toda a informação auditiva passa em seu percurso do colículo inferior para o córtex auditivo.

núcleo gustatório Um núcleo no tronco encefálico que recebe aferências primárias do paladar.

núcleo olivar superior Um núcleo na ponte que recebe aferentes dos núcleos cocleares e envia eferentes ao colículo inferior; também denominado oliva superior.

núcleo paraventricular Uma região do hipotálamo envolvida na regulação do sistema nervoso visceral e no controle da secreção, pela adeno-hipófise, do hormônio estimulador da tireoide e do hormônio adrenocorticotrófico.

núcleo pulvinar Uma massa de neurônios no tálamo posterior com conexões recíprocas difusas com áreas em todo o córtex cerebral.

núcleo rubro Um grupo de células no mesencéfalo envolvido no controle do movimento.

núcleo sexualmente dimórfico (NSD) Um grupo de neurônios na área pré-óptica do hipotálamo anterior que, em ratos, é significativamente maior em machos do que em fêmeas.

núcleo subtalâmico Uma parte dos núcleos da base no prosencéfalo basal; envolvido no controle motor.

núcleo supraquiasmático (NSQ) Um pequeno núcleo do hipotálamo logo acima do quiasma óptico, que recebe inervação da retina e sincroniza os ritmos circadianos com a periodicidade do ciclo diário claro-escuro.

núcleo ventral posterior (VP) O principal núcleo do tálamo funcionando como uma estação para retransmitir informação do sistema somatossensorial.

núcleo ventral póstero-medial (VPM) A parte do núcleo ventral posterior do tálamo que recebe aferências somatossensoriais da face, incluindo aferentes da língua.

núcleo ventrolateral (VL) Um núcleo do tálamo que retransmite informação dos núcleos da base e do cerebelo para o córtex motor.

núcleo vestibular Um núcleo no bulbo que recebe aferentes do labirinto vestibular do ouvido interno.

núcleos da base Um conjunto de grupos celulares associados no prosencéfalo basal, incluindo o núcleo caudado, o putame, o globo pálido e o subtálamo.

núcleos da coluna dorsal Um par de núcleos localizados no bulbo posterior; alvos dos axônios da coluna dorsal, mediando sinais proprioceptivos e de tato oriundos dos membros e do tronco.

núcleos da rafe Agrupamentos de neurônios serotoninérgicos que se situam ao longo da linha média do tronco encefálico, desde o mesencéfalo até o bulbo, e se projetam difusamente para todos os níveis do sistema nervoso central.

núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH) Quatro grupos de neurônios na área pré-óptica do hipotálamo anterior em seres humanos, alguns dos quais podem ser sexualmente dimórficos.

núcleos potinos Os conjuntos de neurônios que retransmitem informação do córtex cerebral para o córtex cerebelar.

O

obesidade Um estado de balanço positivo de energia no qual o consumo de energia e seu armazenamento excede o seu gasto, resultando em aumento da gordura corporal. *Ver também* inanição.

ocitocina Um pequeno hormônio peptídico liberado da neuro-hipófise por células neurosecretoras magnocelulares; estimula as contrações uterinas e a ejeção de leite das glândulas mamárias.

olfação O sentido que percebe o aroma.

oligodendrócito Uma célula glial que provê mielina para o sistema nervoso central.

oliva inferior Um núcleo do bulbo que origina as aferências de fibras trepadeiras para o córtex cerebelar. A atividade das fibras trepadeiras é um importante disparador da LTD, uma forma de plasticidade sináptica que se acredita ser importante para o aprendizado motor.

opioides Uma classe de fármacos que inclui a morfina, a codeína e a heroína, as quais podem produzir analgesia, assim como alterações de humor, sonolência, embotamento mental, náusea, vômitos e constipação.

optogenética Um método que permite o controle da atividade neuronal e compreende a introdução de genes estranhos em neurônios, para que eles expressem canais iônicos na membrana que se abram em resposta à luz.

organela Uma estrutura englobada por uma membrana dentro de uma célula; exemplos são o núcleo, a mitocôndria, o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi.

órgão de Corti Um órgão receptor auditivo que contém células ciliadas, pilares de Corti e células de apoio.

órgão otolítico O utrículo ou o sáculo, órgãos do labirinto vestibular no ouvido interno, que transmitem inclinação e aceleração da cabeça.

órgão tendinoso de Golgi Uma estrutura especializada dentro dos tendões do músculo esquelético que percebe a tensão muscular.

órgão vascular da lâmina terminal (OVLt) Uma região especializada do hipotálamo, contendo neurônios sensíveis à tonicidade do sangue; esses neurônios ativam células neurosecretoras magnocelulares, as quais liberam vasopressina no sangue, disparando a sede osmométrica.

ossículo Um dos três pequenos ossos do ouvido médio (martelo, bigorna e estribo).

ouvido externo O pavilhão mais o canal auditivo.

ouvido interno A cóclea, que é parte do sistema auditivo, mais o labirinto, que é parte do sistema vestibular.

ouvido médio A membrana timpânica mais os ossículos.

óxido nítrico (NO) Um gás produzido a partir do aminoácido arginina que serve como um mensageiro intercelular.

P

PAG *Ver* substância cinzenta periaquedutal (PAG).

papila Uma pequena protuberância na superfície da língua que contém botões gustativos.

passo limitante da velocidade Na série de reações bioquímicas que levam à produção de uma substância, o passo que limita a velocidade da síntese.

patofisiologia Fisiologia anormal, que causa sintomas de doença.

pavilhão A porção do ouvido externo com formato de funil, consistindo de cartilagem recoberta por pele.

PDE Ver fosfodiesterase (PDE).

PEPS Ver potencial excitatório pós-sináptico (PEPS).

PEPS, somação de Uma forma simples de integração sináptica em que potenciais excitatórios pós-sinápticos se combinam para produzir uma maior despolarização pós-sináptica.

peptídeo anorético Um peptídeo neuroativo que atua inibindo o comportamento alimentar; exemplos são a colecistocinina (CCK), o hormônio alfa estimulador de melanócito (α -MSH) e o peptídeo cuja expressão é regulada por cocaína e anfetamina (CART).

peptídeo orexigênico Um peptídeo neuroativo que estimula o comportamento alimentar; exemplos são o neuropeptídeos Y (NPY), o peptídeo relacionado ao gene cotia (AgRP), o hormônio concentrador de melanina (MCH) e a orexina.

peptidérgico Descreve neurônios ou sinapses que produzem e liberam neurotransmissores peptídicos.

pericário A região central do neurônio, contendo o núcleo; também denominado soma ou corpo celular.

perilíngua O fluido que preenche a escala vestibular e a escala timpânica na cóclea no ouvido interno, contendo baixa concentração de K^+ e alta concentração de Na^+ .

período crítico Um período limitado de tempo quando um aspecto do desenvolvimento encefálico é sensível a e dependente de alterações no meio externo.

período refratário relativo O período de tempo que se segue a um potencial de ação, durante o qual mais corrente despolarizante que o normal é necessária para alcançar o limiar.

período refratário absoluto O período de tempo, medido do início de um potencial de ação, durante o qual um outro potencial de ação não pode ser disparado.

pia-máter A mais interna das três meninges que cobrem a superfície do sistema nervoso central.

PIPS Ver potencial inibitório pós-sináptico (PIPS).

PKA Ver proteína-quinase A (PKA).

PKC Ver proteína-quinase C (PKC).

placa cortical Uma camada celular do córtex cerebral imaturo contendo neurônios não diferenciados.

placa motora terminal A membrana pós-sináptica na junção neuromuscular.

plano coronal Um plano de secção anatômica que divide o sistema nervoso nas partes anterior e posterior.

plano horizontal Um plano anatômico de secção que divide o sistema nervoso nas partes dorsal e ventral.

plano mediano Um plano anatômico de secção através da linha média que é perpendicular ao chão. Uma secção no plano mediano divide o sistema nervoso nas metades direita e esquerda.

plano sagital Um plano anatômico de secção paralelo ao plano mediano.

plano temporal Uma área na superfície superior do lobo temporal que é frequentemente maior no hemisfério esquerdo do que no direito.

plasticidade dependente do tempo de disparo de espigas Modificação bidirecional da eficácia sináptica, induzida pela variação do tempo relativo de disparo de espigas pré e pós-sinápticas.

PLC Ver fosfolipase C (PLC).

poliandria Comportamento de acasalamento em que uma fêmea estabelece par com mais de um macho.

poliginia Comportamento de acasalamento em que um macho estabelece par com mais de uma fêmea.

polipeptídeo Uma cadeia de aminoácidos mantidos unidos por ligações peptídicas.

polirribossomo Um conjunto de diversos ribossomos, flutuando no citoplasma enquanto traduzem um RNAm.

ponte A parte do rombencéfalo rostral situada ventralmente ao cerebelo e ao quarto ventrículo.

portão Uma propriedade de muitos canais iônicos, que permite que estes se abram ou fechem em resposta a sinais específicos, como a voltagem da membrana ou a presença de neurotransmissores.

pós-hiperpolarização A parte do potencial de ação, quando o potencial de membrana é mais negativo que no repouso. Também chamado de hiperpolarização pós-potencial.

posterior Uma referência anatômica que significa no sentido da cauda, ou caudal.

potenciação de longa duração (LTP) Um aumento de longa duração na eficiência da transmissão sináptica que se segue a certos tipos de estímulos condicionados.

potencial de ação Uma breve flutuação no potencial de membrana, causada pela rápida abertura, seguida de fechamento, dos canais iônicos dependentes de voltagem; também conhecido como potencial em ponta, espiga, impulso nervoso ou descarga. Os potenciais de ação varrem como uma onda a extensão dos axônios para transferir informação de um lugar a outro no sistema nervoso.

potencial de equilíbrio iônico A diferença de potencial elétrico que equilibra exatamente um gradiente de concentração iônico, representado pelo símbolo E_{ion} ; também conhecido como potencial de equilíbrio.

potencial de equilíbrio Ver potencial de equilíbrio iônico.

potencial de membrana A voltagem através de uma membrana celular; representada pelo símbolo V_m .

potencial de membrana de repouso O potencial de membrana, ou voltagem de membrana, mantido por uma célula quando não está gerando potenciais de ação; também denominado potencial de repouso. Os neurônios têm um potencial de membrana de repouso de cerca de -65 mV.

potencial de receptor Uma alteração induzida por um estímulo no potencial de membrana de um receptor sensorial.

potencial elétrico A força exercida sobre uma partícula carregada eletricamente, representada pelo símbolo V e

medida em volts; também denominado voltagem ou diferença de potencial.

potencial endococlear Diferença de voltagem entre a endolinfa e a perilinfa; cerca de 80 mV.

potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) Despolarização do potencial da membrana pós-sináptica pela ação de um neurotransmissor liberado sinapticamente.

potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) Uma alteração no potencial da membrana pós-sináptica pela ação de um neurotransmissor liberado sinapticamente, fazendo o neurônio pós-sináptico ter menor probabilidade de disparar potenciais de ação.

potencial pós-sináptico (PPS) Uma alteração no potencial da membrana pós-sináptica pela ação pré-sináptica de uma sinapse elétrica ou por um neurotransmissor liberado na sinapse.

potencial pós-sináptico em miniatura (“mini”) Uma alteração no potencial de membrana pós-sináptico, causada pela ação de neurotransmissor liberado de uma única vesícula sináptica.

pregas vocais Duas bandas musculares dentro da laringe, também conhecidas como cordas vocais, que vibram para produzir a voz humana.

prejuízo específico da linguagem Um retardo no domínio da linguagem na ausência de perda auditiva ou de prejuízos mais gerais do desenvolvimento.

princípio das salvas A ideia de que sons de altas frequências são representados pela atividade conjunta de um grupo de neurônios, cada um dos quais disparando em sincronia de fase com os demais.

princípio de Dale A ideia de que um neurônio tem uma identidade única com respeito ao neurotransmissor que produz.

privação monocular Uma manipulação experimental que priva um olho da visão normal.

procedimento de Wada Procedimento no qual um hemisfério cerebral é anestesiado para permitir que se teste a função do outro.

processamento paralelo A ideia de que diferentes atributos dos estímulos são processados pelo encéfalo em paralelo, utilizando diferentes vias.

projeção retinofugal Uma via neural que transporta informação da retina para fora do olho.

projeção retinotectal Uma via neural que transporta informação da retina para o colículo superior.

promotor Uma região do DNA que liga a RNA-polimerase para iniciar a transcrição gênica.

propriocepção A sensação da posição e do movimento do corpo, utilizando sinais sensoriais dos músculos, articulações e pele.

proprioceptor Um receptor sensorial dos músculos, das articulações e da pele que contribui para a propriocepção.

prosencéfalo A região do encéfalo derivada da vesícula encefálica rostral primária. Estruturas do prosencéfalo incluem o telencéfalo e o diencéfalo.

proteína fluorescente verde (GFP) Uma proteína produzida por uma medusa, que pode ser expressa em neurônios de

mamíferos usando-se ferramentas de engenharia genética, de modo que esses neurônios passam a apresentar intensa fluorescência verde quando iluminados com o comprimento de onda adequado.

proteína G Uma proteína ligada à membrana que liga trifosfato de guanosina (GTP) quando ativada por um receptor de membrana. As proteínas G ativas podem estimular ou inibir outras proteínas associadas a membranas.

proteína ligante de elemento responsivo ao AMPc (CREB) Uma proteína que se liga a regiões específicas do DNA (elementos responsivos ao AMPc) e funciona regulando a transcrição gênica; um regulador-chave na consolidação da memória dependente de síntese proteica.

proteína Uma cadeia de aminoácidos unidos por ligações peptídicas.

proteína-cinase A (PKA) Uma proteína-cinase ativada pelo segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

proteína-cinase C (PKC) Uma proteína-cinase ativada pelo segundo mensageiro diacilglicerol (DAG).

proteína-cinase dependente de cálcio-calmodulina (CaMK) Uma proteína-cinase ativada por aumento nos níveis intracelulares de Ca^{2+} .

proteína-cinase Uma classe de enzimas que fosforilam proteínas, uma reação que altera a conformação da proteína e sua atividade biológica.

proteína-fosfatase Uma enzima que remove grupos fosfato de proteínas.

psicocirurgia Cirurgia encefálica usada para o tratamento de transtornos mentais ou comportamentais.

pupila A abertura que permite que a luz entre no olho e atinja a retina.

putame Uma parte dos núcleos da base no prosencéfalo basal; envolvido no controle motor.

Q

quarto ventrículo O espaço preenchido com líquido cerebrospinal dentro do rombencéfalo.

quiasma óptico A estrutura para a qual os nervos ópticos direito e esquerdo convergem e onde decussam parcialmente (cruzam), para formar os tratos ópticos.

quimioatrator Uma molécula difusível que atua a uma certa distância para atrair axônios em crescimento.

quimiorreceptor Qualquer receptor sensorial seletivo para substâncias químicas; também denominado quimioceptor.

quimiorrepelente Uma molécula difusível que atua a uma certa distância para repelir axônios em crescimento.

R

radiação óptica Um conjunto de axônios que cruzam do núcleo geniculado lateral para o córtex visual.

raiva simulada Uma demonstração de grande raiva em uma situação que normalmente não causaria essa resposta; comportamento produzido por lesões no encéfalo.

raiz dorsal Um feixe de axônios de neurônios sensoriais que emerge de um nervo espinhal e se liga à porção dorsal da

medula espinhal. Os axônios das raízes dorsais trazem informação para a medula espinhal. *Ver também* raiz ventral.

raiz ventral Um feixe de axônios de neurônios motores que emerge da parte ventral da medula espinhal e se junta a fibras sensoriais para formar um nervo espinhal. Os axônios das raízes ventrais carregam informação para fora da medula espinhal. *Ver também* raiz dorsal.

receptor (1) Uma proteína especializada que detecta sinais químicos, como neurotransmissores, e inicia uma resposta celular. (2) Uma célula especializada que detecta estímulos ambientais e gera respostas neurais.

receptor acoplado à proteína G Uma proteína de membrana que ativa proteínas G quando ativada por um ligante.

receptor AMPA Um subtipo de receptor do glutamato; um canal iônico ativado por glutamato que é permeável a Na^+ e K^+ .

receptor do cainato Um subtipo de receptor glutamatérgico; um canal iônico ativado por glutamato que é permeável ao Na^+ e ao K^+ .

receptor glicocorticoide Um receptor ativado por cortisol, um hormônio liberado pela glândula suprarrenal.

receptor metabotrópico Um receptor acoplado à proteína G cuja ação primária é estimular uma resposta bioquímica intracelular.

receptor muscarínico Um subtipo de receptor de acetilcolina que é acoplado à proteína G.

receptor nicotínico da ACh Uma classe de canais iônicos ativados por acetilcolina encontrados em vários locais, sobretudo na junção neuromuscular.

receptor NMDA Um subtipo de receptor glutamatérgico; um canal iônico ativado por glutamato que é permeável ao Na^+ , K^+ e Ca^{2+} . A corrente iônica de entrada através do receptor *N*-metil-D-aspartato é dependente de voltagem, devido a um bloqueio por magnésio em potenciais de membrana negativos.

receptor opioide Uma proteína de membrana que liga seletivamente substâncias opioides naturais (p. ex., endorfina) ou sintéticas (p. ex., morfina).

reconsolidação O processo de recuperar, modificar e armazenar uma memória que havia sido consolidada previamente.

rede em modo padrão (default mode) Um grupo interconectado de áreas encefálicas que estão consistentemente mais ativas quando o encéfalo está em repouso do que durante tarefas comportamentais ativas.

rede frontoparietal da atenção Um grupo de áreas cerebrais interconectadas, envolvidas na orientação da atenção visual.

reflexo de atenuação A contração dos músculos do ouvido médio, resultando em uma redução da sensibilidade auditiva.

reflexo miotático Um reflexo que leva à contração muscular em resposta ao estiramento muscular; mediado por conexões monossinápticas de axônios do grupo Ia de um fuso muscular com um neurônio motor alfa innervando o mesmo músculo; também chamado de reflexo de estiramento.

reflexo pupilar à luz Uma ajuste da pupila a diferentes níveis de luz no ambiente; determina que o diâmetro da pupila se torne maior sob luminosidade reduzida e menor sob alta luminosidade em resposta a sinais da retina a neurônios do tronco encefálico que controlam a íris.

reflexo vestibulo-ocular (RVO) Um movimento reflexo dos olhos estimulado por movimentos de rotação da cabeça; estabiliza a imagem visual nas retinas.

refração A mudança na direção dos raios de luz que pode ocorrer quando eles passam de um meio transparente para outro.

região do cromossomo Y determinante do sexo (SRY) Um gene no cromossomo Y que codifica o fator de determinação testicular; essencial para o desenvolvimento normal de machos.

REM, sono *Ver* sono com movimento rápido dos olhos (sono REM).

resistência de membrana A resistência ao fluxo de corrente elétrica através da membrana; representada pelo símbolo r_m .

resistência elétrica A relativa incapacidade de uma carga elétrica de migrar de um ponto a outro, representada pelo símbolo R e medida em ohms (Ω). A resistência é o inverso da condutância e está relacionada à corrente elétrica e à voltagem pela lei de Ohm.

resistência interna A resistência longitudinal ao fluxo de corrente elétrica ao longo de um cabo ou neurito, representada pelo símbolo r_i .

resistência *Ver* resistência elétrica.

retículo endoplasmático liso (RE liso) Uma organela celular delimitada por membranas, heterogênea e que realiza diferentes funções em diferentes locais.

retículo endoplasmático rugoso (RE rugoso) Uma organela celular delimitada por membranas com ribossomos ligados à sua superfície externa; um sítio de síntese para proteínas destinadas a serem inseridas na membrana ou a serem englobadas por membranas.

retículo sarcoplasmático (RS) Uma organela dentro de uma fibra muscular esquelética que armazena Ca^{2+} e o libera quando estimulado por um potencial de ação em túbulos T.

retina Uma fina camada de células na parte posterior do olho que faz a transdução da energia luminosa em atividade neural.

retinotopia A organização topográfica das vias visuais, na qual células vizinhas na retina enviam informação a células vizinhas em uma estrutura-alvo.

ribossomo Uma organela celular que sintetiza novas proteínas a partir de aminoácidos, de acordo com as instruções trazidas pelo RNA mensageiro.

ritmo circadiano Qualquer ritmo com um período de cerca de um dia.

ritmo ultradiano Qualquer ritmo com um período significativamente menor que um dia. *Ver também* ritmo circadiano.

rivalidade binocular Percepção que se alterna no tempo entre a imagem vista por um olho e a imagem vista pelo outro.

RNA mensageiro (RNAm) Uma molécula construída a partir de quatro nucleotídeos que se repetem em determinada sequência e que carregam as instruções genéticas para a síntese de uma proteína do núcleo para o citoplasma.

RNAm Ver RNA mensageiro.

rodopsina O fotopigmento nos fotorreceptores do tipo bastonetes.

rombencéfalo A região do encéfalo derivada da vesícula encefálica primária caudal no embrião. As estruturas do rombencéfalo incluem o cerebelo, a ponte e o bulbo.

rostral Uma referência anatômica que significa no sentido do nariz, ou anterior.

RVO Ver reflexo vestibulo-ocular (RVO).

S

S1 Ver córtex somatossensorial primário.

sarcolema A membrana celular externa da fibra muscular esquelética.

sarcômero O elemento contrátil entre as linhas Z na miofibrila; contém os filamentos grossos e finos que deslizam um ao longo do outro para determinar a contração muscular.

sede osmométrica A motivação para beber água como resultado de um aumento na tonicidade do sangue.

sede volumétrica A motivação para beber água como resultado de uma diminuição no volume sanguíneo.

segmento espinhal Um grupo de raízes dorsais e ventrais mais a porção de medula relacionada com eles.

segundo mensageiro Um sinal químico de curta duração gerado no citosol que pode disparar uma resposta bioquímica. A formação de segundos mensageiros é normalmente estimulada por um primeiro mensageiro (um neurotransmissor ou um hormônio) atuando em um receptor da superfície da célula, acoplado à proteína G. Exemplos de segundos mensageiros são monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃).

seletividade de direção A propriedade das células, no sistema visual, que respondem apenas quando os estímulos se movem dentro de um conjunto limitado de direções.

seletividade de orientação A propriedade de uma célula do sistema visual que responde a um limite estreito de orientações de estímulos.

seletividade iônica Uma propriedade dos canais iônicos que são seletivamente permeáveis a alguns íons, mas não a outros.

sensação somática Os sentidos de tato, temperatura, posição corporal e dor.

sensitização Um tipo de aprendizado não associativo que leva a uma intensificação das respostas a estímulos.

serotonina (5-HT) Uma amina neurotransmissora, 5-hidroxitriptamina.

serotoninérgico Descreve neurônios ou sinapses que produzem e liberam serotonina.

sexo genético O sexo de um animal ou ser humano com base unicamente na genotipagem.

sinal de saciedade Um fator que reduz o apetite sem causar doença; exemplos são a distensão gástrica e a colecistocinina liberada pelas células intestinais em resposta à presença de alimento.

sinapse A região de contato onde um neurônio transfere informação para uma outra célula.

sinapse de Hebb Uma sinapse que exhibe modificações Hebbianas.

sinapse elétrica Uma sinapse em que a corrente elétrica flui diretamente de uma célula a outra através de uma junção comunicante.

sinapse química Uma sinapse na qual a atividade pré-sináptica estimula a liberação de neurotransmissor, que, por sua vez, ativa receptores na membrana pós-sináptica.

sincronia de fase O disparo de um neurônio auditivo consistentemente na mesma fase de uma onda sonora.

síndrome de Klüver-Bucy Uma constelação de sintomas, incluindo redução no medo e na agressão (atenuação emocional), tendência de identificar objetos por inspeção oral, em vez de visual, e alterações no comportamento sexual, que são observados em seres humanos e em macacos após lobotomia temporal bilateral.

síndrome de Korsakoff Uma síndrome neurológica resultante de alcoolismo crônico, caracterizada por confusão, confabulação, apatia e amnésia.

síndrome de negligência Um distúrbio neurológico no qual uma parte do corpo ou uma parte do campo visual é ignorada ou suprimida; mais comumente associada com lesões a áreas parietais posteriores do encéfalo.

síndrome hipotalâmica lateral Anorexia associada com lesões da área hipotalâmica lateral.

síndrome hipotalâmica ventromedial Obesidade associada a lesões na área hipotalâmica lateral.

síntese proteica A confecção de moléculas de proteína no citoplasma da célula de acordo com instruções genéticas.

sistema límbico Um grupo de estruturas, incluindo aquelas do lobo límbico e do circuito de Papez, que são anatomicamente interconectadas e estão provavelmente envolvidas na emoção, no aprendizado e na memória.

sistema modulatório difuso Um dos diversos sistemas de neurônios do sistema nervoso central que se projetam amplamente e de forma difusa para grandes áreas do encéfalo e utilizam neurotransmissores modulatórios, incluindo a dopamina, a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina.

sistema motor somático Os músculos esqueléticos e as partes do sistema nervoso que os controlam; o sistema que gera o comportamento.

sistema motor Todos os músculos esqueléticos e as partes do sistema nervoso central que os controlam.

sistema nervoso central (SNC) O encéfalo (incluindo as retinas) e a medula espinhal. Ver também sistema nervoso periférico (SNP).

sistema nervoso periférico (SNP) As partes do sistema nervoso outras que o encéfalo e a medula espinhal. O SNP inclui todos os gânglios e nervos espinhais, os nervos

cranianos III a XII e o sistema simpático/parassimpático. *Ver também* sistema nervoso central (SNC).

sistema nervoso visceral (SNV) Um sistema de nervos centrais e periféricos que inerva os órgãos internos, o sistema circulatório e as glândulas; também denominado sistema neurovegetativo ou sistema nervoso periférico visceral. É composto pelas divisões simpática, parassimpática e entérica.

sistema ventricular Os espaços preenchidos com líquido cerebrospinal dentro do encéfalo, consistindo dos ventrículos laterais, o terceiro ventrículo, o aqueduto cerebral e o quarto ventrículo.

sistema vestibular Um sistema neural que monitora e regula o sentido de equilíbrio.

SNC *Ver* sistema nervoso central (SNC).

SNP somático A parte do sistema nervoso periférico que inerva a pele, as articulações e os músculos esqueléticos.

SNP *Ver* sistema nervoso periférico (SNP).

SNP visceral A parte do sistema nervoso periférico que inerva órgãos internos, vasos sanguíneos e glândulas; também denominado sistema nervoso simpático/parassimpático/entérico.

SNV *Ver* sistema nervoso visceral (SNV). Também chamado sistema nervoso autônomo ou sistema neurovegetativo.

soma A região central do neurônio, contendo o núcleo; também denominado corpo celular ou pericário.

somação espacial A combinação de potenciais pós-sinápticos excitatórios gerados em mais de uma sinapse na mesma célula. *Ver também* somação temporal.

somação temporal A combinação de potenciais excitatórios pós-sinápticos, gerados em rápida sucessão, na mesma sinapse. *Ver também* somação espacial.

somatotopia A organização topográfica de vias somatossensoriais, na qual receptores vizinhos na pele fornecem informação a células vizinhas em uma estrutura-alvo.

sono com movimentos rápidos dos olhos (sono REM) Um estágio do sono caracterizado por ondas eletrencefalográficas de baixa amplitude e alta frequência, sonhos vívidos, movimentos rápidos dos olhos e atonia. *Ver também* sono não REM.

sono não REM Um estágio do sono caracterizado por ondas grandes e lentas no eletrencefalograma, escassez de sonhos e algum tônus muscular. *Ver também* sono com movimentos rápidos dos olhos (sono REM).

SRY *Ver* região do cromossomo Y determinante do sexo (SRY).

subplaca Uma camada de neurônios corticais dispostos abaixo da placa cortical no início do desenvolvimento; quando a placa cortical se diferencia nas seis camadas do neocórtex, a subplaca desaparece.

substância branca cortical Um conjunto de axônios localizados logo abaixo do córtex cerebral.

substância branca Um termo genérico para designar um conjunto de axônios do sistema nervoso central. Quando um encéfalo recém-dissecado é aberto, os axônios parecem brancos. *Ver também* substância cinzenta.

substância cinzenta periaquedutal (PAG) Uma região que envolve o aqueduto cerebral no interior do mesencéfalo, com vias descendentes que podem inibir a transmissão de sinais que transmitem dor.

substância cinzenta Um termo genérico para o conjunto de corpos celulares neuronais no sistema nervoso central. Quando um encéfalo é dissecado a fresco e é seccionado, os neurônios parecem ser de cor cinza. *Ver também* substância branca.

substância gelatinosa Uma parte fina, situada dorsalmente no corno dorsal da medula, que recebe aferentes de fibras C não mielinizadas; importante na transmissão de sinais nociceptivos.

substância Grupo de neurônios relacionados entre si e localizado profundamente no encéfalo, geralmente com limites menos precisos que os dos núcleos.

substância nigra Um grupo de células no mesencéfalo que utiliza dopamina como neurotransmissor e inerva o estriado.

subtipo de receptor Um dos diversos receptores aos quais um neurotransmissor se liga.

sulco central O sulco, no cérebro, que divide o lobo frontal do lobo parietal.

sulco Uma depressão na superfície do cérebro correndo entre giros vizinhos.

T

tálamo A parte dorsal do diencefalo, altamente interconectada com o neocórtex.

técnica de fixação de membrana (patch-clamp) Um método que permite ao investigador manter constante o potencial de membrana de um segmento de membrana enquanto a corrente através de um pequeno número de canais de membrana é medida.

tecto A parte do mesencéfalo situada dorsalmente ao aqueduto cerebral.

tecto óptico Um termo utilizado para descrever o colículo superior, principalmente em vertebrados não mamíferos.

tegmento A parte do mesencéfalo situada ventralmente ao aqueduto cerebral.

telencéfalo basal A região do telencéfalo situada nas profundezas dos hemisférios cerebrais.

telencéfalo Uma região do encéfalo derivada do prosencéfalo. Estruturas telencefálicas incluem os dois hemisférios cerebrais que contêm o córtex cerebral e o telencéfalo basal.

teoria BCM Uma teoria que propõe que as sinapses sejam modificáveis bidirecionalmente. A potenciação sináptica resulta quando a atividade pré-sináptica se correlaciona com forte resposta pós-sináptica, e a depressão sináptica resulta quando a atividade pré-sináptica se correlaciona com fraca resposta pós-sináptica. Uma extensão do conceito da sinapse de Hebb, proposta por Bienenstock, Cooper e Munro, da Universidade Brown. *Ver também* sinapse de Hebb, modificação Hebbiana.

teoria de Cannon-Bard Uma teoria da emoção que propõe que a experiência emocional é independente da expressão da emoção e é determinada pelo padrão de ativação talâmico.

- teoria de James-Lange** Uma teoria que propõe que a experiência subjetiva da emoção é uma consequência das alterações fisiológicas no organismo.
- teoria de Marr-Albus do aprendizado motor** A teoria de que as sinapses que as fibras paralelas estabelecem com as células de Purkinje são modificadas quando suas atividades coincidem com a atividade das fibras trepadeiras.
- teoria do mapa cognitivo** A ideia de que o hipocampo é uma estrutura especializada na formação do mapa espacial do ambiente.
- teoria duplex da localização do som** O princípio de que dois esquemas funcionam para a localização do som: retardo temporal interauricular em baixas frequências e diferença de intensidade interauricular em altas frequências.
- teoria tricromática de Young-Helmholtz** A teoria de que o encéfalo atribui cores com base em uma comparação das leituras dos três tipos de cones fotorreceptivos.
- teorias das emoções básicas** Explicações das emoções baseadas no princípio de que há um pequeno conjunto de emoções fundamentais na circuitaria do encéfalo que são universais entre culturas.
- teorias dimensionais da emoção** Explicações das emoções em que cada emoção é construída a partir de componentes emocionais, como o nível de alerta e a intensidade emocional.
- teorias psicológicas construcionistas da emoção** Explicações das emoções em que cada emoção é uma consequência emergente da combinação de componentes psicológicos não emocionais, como as sensações corporais e a atenção.
- terceiro ventrículo** O espaço preenchido com líquido cerebrospinal dentro do diencefalo.
- terminal axonal** A região final de um axônio, normalmente um sítio de contato sináptico com outra célula; também chamado de botão terminal ou terminal pré-sináptico.
- termorreceptor** Um receptor sensorial seletivo para alterações de temperatura.
- tétano** Um tipo de estimulação repetida.
- tetrodotoxina (TTX)** Uma toxina que bloqueia a permeabilidade ao Na^+ por meio de canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueando, dessa forma, os potenciais de ação.
- tímpano** Uma membrana na extremidade interna do canal auditivo que se move (vibra) em resposta a variações na pressão do ar; também denominado membrana timpânica.
- TOC** Ver transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).
- tonotopia** A organização sistemática, dentro de uma estrutura auditiva, baseada em frequências características.
- traço de memória** A representação física ou localização de uma memória. Também conhecido como engrama.
- tracto bulborreticulospinal** Um tracto que se origina na formação reticular bulbar e termina na medula espinhal; envolvido no controle do movimento.
- tracto corticospinal** O tracto que se origina no neocórtex e termina na medula espinhal; envolvido no controle do movimento voluntário.
- tracto óptico** Um conjunto de axônios de células ganglionares da retina que se estende do quiasma óptico para o tronco encefálico. Alvos importantes do tracto óptico são o núcleo geniculado lateral e o colículo superior.
- tracto piramidal** Um tracto que percorre o bulbo ventralmente, carregando axônios corticospinais.
- tracto pontino reticulospinal** Um tracto que se origina na formação reticular da ponte e termina na medula espinhal; envolvido no controle do movimento.
- tracto rubrospinal** Um tracto que se origina no núcleo rubro e termina na medula espinhal; envolvido no controle do movimento.
- tracto tectospinal** Um tracto que se origina no colículo superior e termina na medula; envolvido no controle dos movimentos da cabeça e do pescoço.
- tracto vestibulospinal** Um tracto que se origina nos núcleos vestibulares do bulbo e termina na medula espinhal; envolvido no controle do movimento e da postura.
- tradução** O processo de síntese de uma molécula proteica de acordo com instruções genéticas transmitidas por uma molécula de RNA mensageiro.
- transcrição** O processo de sintetizar um RNA mensageiro de acordo com instruções genéticas codificadas no DNA.
- transdução** A transformação da energia de estímulos sensoriais em um sinal celular, como um potencial de receptor.
- transducina** A proteína G que faz o acoplamento entre a rodopsina e a enzima fosfodiesterase nos fotorreceptores bastonetes.
- transgênico, camundongo** Camundongo no qual genes extras foram introduzidos por engenharia genética.
- transmissão sináptica** O processo de transferência de informação de uma célula a outra através da sinapse.
- transportador** Uma proteína de membrana que transporta neurotransmissores, ou seus precursores, através de membranas para concentrá-los, seja no citosol pré-sináptico seja em vesículas sinápticas; também chamado de carreador.
- transporte anterógrado** Transporte axoplasmático do soma do neurônio para o terminal axonal.
- transporte axoplasmático** Um processo de transporte de material em direção à extremidade do axônio.
- transporte retrógrado** Transporte axoplasmático de um terminal axonal para o soma.
- transtorno afetivo** Uma condição psiquiátrica caracterizada por emoções desordenadas; também chamado de transtorno do humor. Exemplos são a depressão maior e o transtorno bipolar.
- transtorno bipolar** Um transtorno psiquiátrico do humor, caracterizado por episódios de mania, algumas vezes entremeados com episódios de depressão; também denominado transtorno maníaco-depressivo.
- transtorno da ansiedade** Um entre um grupo de transtornos mentais caracterizados por expressão inapropriada ou irracional de medo, em que estão incluídos transtorno do pânico, agorafobia e TOC.
- transtorno do pânico** Um transtorno mental caracterizado por ataques de pânico recorrentes e aparentemente não provocados e uma persistente preocupação com ataques posteriores.

transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) Transtorno mental que inclui obsessões (pensamentos, imagens, ideias ou impulsos intrusivos e recorrentes, percebidos como inapropriados, grotescos ou proibidos) e compulsões (comportamentos repetitivos ou atos mentais desempenhados para reduzir a ansiedade associada com as obsessões).

trato Um conjunto de axônios no sistema nervoso central tendo um sítio de origem comum e também um destino comum.

trifosfato de adenosina (ATP) A molécula que transfere energia na célula. A hidrólise de ATP, que produz difosfato de adenosina (ADP), libera energia para a maior parte das reações bioquímicas do neurônio. O ADP é convertido novamente em ATP na mitocôndria.

tronco encefálico O diencefalo, o mesencefalo, a ponte e o bulbo. (Alguns anatomistas excluem o diencefalo.)

troponina Uma proteína que liga Ca^{2+} em uma célula muscular esquelética e, assim, regula a interação entre actina e miosina.

TTX Ver tetrodotoxina (TTX).

tuba de Eustáquio Um tubo preenchido com ar que conecta o ouvido médio às cavidades nasais.

tubo neural O primitivo sistema nervoso central do embrião, consistindo de um tubo de ectoderma neural.

túbulo T Um túnel limitado por membranas estendendo-se dentro da fibra muscular esquelética e que acopla a excitação do sarcolema com a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.

U

ultrapassagem A parte do potencial de ação quando o potencial de membrana é mais positivo que 0 mV.

unidade motora lenta Uma unidade motora com um pequeno neurônio motor alfa que inerva fibras musculares vermelhas de contração lenta e fadiga também lenta.

unidade motora rápida Uma unidade motora com um grande neurônio motor alfa inervando fibras musculares brancas de contração rápida e fadiga rápida.

unidade motora Um neurônio motor alfa e todas as fibras musculares esqueléticas que ele inerva.

V

V1 Córtex visual primário ou córtex estriado.

vasopressina Um pequeno hormônio peptídico liberado da neuro-hipófise por células neurosecretoras magnocelulares; promove a retenção de água e diminui a produção de urina pelos rins; também denominada hormônio antidiurético (ADH).

ventral Uma referência anatômica que significa posicionado para o lado do ventre, em oposição a dorsal.

ventrículo lateral O espaço preenchido com líquido cerebrospinal dentro de cada hemisfério cerebral.

vermis Região na linha medial do cerebelo.

vesícula eletronicamente densa Ver grânulo secretor.

vesícula sináptica Uma estrutura delimitada por membrana, com cerca de 50 nm de diâmetro, contendo neurotransmissores e encontrada no sítio de contato sináptico.

via (ou canal) magnocelular Via de processamento da informação visual que inicia com células ganglionares da retina do tipo M e leva à camada IVB do córtex estriado; acredita-se que processe informação sobre movimento de objetos e ações motoras.

via (ou canal) parvocelular interbolhas Uma via de processamento da informação visual que inicia com células ganglionares do tipo P da retina e leva às regiões interbolhas da camada III do córtex estriado; acredita-se que processe informação sobre características mais finas do formato dos objetos.

via da coluna dorsal-lemnisco medial Uma via ascendente somatossensorial que medeia informação acerca de tato, pressão, vibração e propriocepção dos membros.

via espinotalâmica Uma via sensorial somática ascendente, seguindo da medula para o tálamo via coluna espinotalâmica lateral, que medeia informação relacionada a dor, temperatura e algumas formas de tato.

via lateral Axônios da coluna lateral da medula espinal que estão envolvidos no controle dos movimentos voluntários da musculatura distal e estão sob controle cortical direto.

via perforante A via axonal do córtex entorrinal para o giro denteado do hipocampo. As sinapses da via perforante podem apresentar LTP e LTD, formas de plasticidade sináptica que se acredita serem importantes para a formação da memória.

via ventromedial Axônios na coluna ventromedial da medula espinal que estão envolvidos no controle da postura e da locomoção e que estão sob controle do tronco encefálico.

visão O sentido que nos permite ver.

VL Ver núcleo ventrolateral (VL).

voltagem A força exercida sobre uma partícula carregada eletricamente, representada pelo símbolo V e medida em volts; também denominada potencial elétrico ou diferença de potencial.

VP, núcleo Ver núcleo ventral posterior (VP).

VPM, núcleo Ver núcleo ventral póstero-medial (VPM).

Z

zeitgeber Qualquer dica ambiental, como o ciclo claro-escuro, que sinaliza a passagem do tempo.

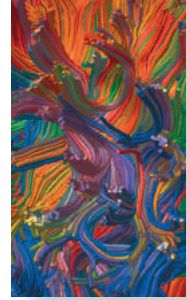
zona ativa Uma diferenciação na membrana pré-sináptica que é o sítio da liberação de neurotransmissor.

zona de gatilho Uma região da membrana neuronal onde os potenciais de ação são normalmente iniciados; caracterizada por uma alta densidade de canais de sódio dependentes de voltagem.

zona periventricular Uma região hipotalâmica que se situa mais medialmente, na borda do terceiro ventrículo.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

REFERÊNCIAS



Capítulo 1

Allman JM. 1999. *Evolving Brains*. New York: Scientific American Library.

Alt KW, Jeunesse C, Buitrago-Téllez CH, Wächter R, Boës E, Pichler SL. 1997. Evidence for stone age cranial surgery. *Nature* 387:360.

Alzheimer's Association. <http://www.alz.org>

American Stroke Association. <http://www.strokeassociation.org/>

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. <http://www.cdc.gov>

Clarke E, O'Malley C. 1968. *The Human Brain and Spinal Cord*, 2nd ed. Los Angeles: University of California Press.

Corsi P, ed. 1991. *The Enchanted Loom*. New York: Oxford University Press.

Crick F. 1994. *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Macmillan.

Finger S. 1994. *Origins of Neuroscience*. New York: Oxford University Press.

Glickstein M. 2014. *Neuroscience: A Historical Introduction*. Cambridge: MIT Press.

Hall MJ, DeFrances CJ. 2003. *National Hospital Discharge Survey. Advance Data from Vital and Health Statistics No. 332*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey

Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association* 289(23):3095–3105.

Mościcki EK. 1997. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatric Clinics of North America* 20(3):499–517.

National Academy of Sciences Institute of Medicine. 1991. *Science, Medicine, and Animals*. Washington, DC: National Academy Press.

National Institute of Mental Health. <http://www.nimh.nih.gov/index.shtml>

National Institute on Drug Abuse. <http://www.drugabuse.gov>

National Parkinson Foundation. <http://www.parkinson.org>

National Stroke Association. <http://www.stroke.org>

Shepherd GM, Erulkar SD. 1997. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences* 20:385–392.

U.S. Department of Health and Human Services. 2004. *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health.

U.S. Office of Science and Technology Policy. 1991. *Decade of the Brain 1990–2000: Maximizing Human Potential*. Washington, DC: Subcommittee on Brain and Behavioral Sciences.

Capítulo 2

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2008. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland.

Bick K, Amaducci L, Pepeu G. 1987. *The Early Story of Alzheimer's Disease*. New York: Raven Press.

Capecchi MR. 1980. High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells. *Cell* 22:479–488.

Chen SC, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G, Capecchi MR. 2010. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 141(5):775–785.

DeFelipe J, Jones EG. 1998. *Cajal on the Cerebral Cortex*. New York: Oxford University Press.

De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CCJ. 2008. Role of axoplasmic transport in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Neuroscience* 31:151–173.

Eroglu C, Barres BA. 2010. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468:223–231.

Finger S. 1994. *Origins of Neuroscience*. New York: Oxford University Press.

Folger KR, Wong EA, Wahl G, Capecchi MR. 1982. Patterns of integration of DNA microinjected into cultured mammalian cells: evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Molecular and Cellular Biology* 2:1372–1387.

Goedert M, Spillantini MG, Hasegawa M, Jakes R, Crowther RA, Krug A. 1996. Molecular

- dissection of the neurofibrillary lesions of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, Vol. LXI. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Grafstein B, Forman DS. 1980. Intracellular transport in neurons. *Physiological Reviews* 60:1167–1283.
- Hammersen F. 1980. *Histology*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Harris KM, Stevens JK. 1989. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *Journal of Neuroscience* 9:2982–2997.
- Hubel DH. 1988. *Eye, Brain and Vision*. New York: Scientific American Library.
- Jones EG. 1999. Golgi, Cajal and the neuron doctrine. *Journal of the History of Neuroscience* 8:170–178.
- Lent R, Azevedo FAC, Andrade-Moraes CH, Pinto AVO. 2012. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience* 35: 1–9.
- Levitan I, Kaczmarek L. 2002. *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Nelson SB, Hempel C, Sugino K. 2006. Probing the transcriptome of neuronal cell types. *Current Opinion in Neurobiology* 16:571–576.
- Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Purpura D. 1974. Dendritic spine “dysgenesis” and mental retardation. *Science* 20:1126–1128.
- Sadava D, Hills DM, Heller HC, Berenbaum MR. 2011. *Life: The Science of Biology*, 9th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Shepherd GM, Erulkar SD. 1997. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences* 20:385–392.
- Steward O, Schuman EM. 2001. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annual Review of Neuroscience* 24:299–325.
- Thomas KR, Capecchi MR. 1987. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 51:503–512.
- Vickers JC, Riederer BM, Marugg RA, Buee-Scherrer V, Buee L, Delacourte A, Morrison JH. 1994. Alterations in neurofilament protein immunoreactivity in human hippocampal neurons related to normal aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience* 62:1–13.
- Wilt BA, Burns LD, Ho ETW, Ghosh KK, Mukamel EA, Schnitzer MJ. 2009. Advances in light microscopy for neuroscience. *Annual Review of Neuroscience* 32: 435–506.
- ### Capítulo 3
- Doyle DA, Cabral JM, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. 1998. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 280:69–77.
- Goldstein SA, Pheasant DJ, Miller C. 1994. The charybdotoxin receptor of a Shaker K⁺ channel: peptide and channel residues mediating molecular recognition. *Neuron* 12:1377–1388.
- Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Jan L, Jan YN. 1997. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. *Annual Review of Neuroscience* 20:91–123.
- Levitan I, Kaczmarek L. 2002. *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Li M, Unwin N, Staufer KA, Jan YN, Jan L. 1994. Images of purified Shaker potassium channels. *Current Biology* 4:110–115.
- MacKinnon R. 1995. Pore loops: an emerging theme in ion channel structure. *Neuron* 14:889–892.
- MacKinnon R. 2003. Potassium channels. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 555:62–65.
- Miller C. 1988. Shaker shakes out potassium channels. *Trends in Neurosciences* 11:185–186.
- Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Ransom BR, Goldring S. 1973. Slow depolarization in cells presumed to be glia in cerebral cortex of cat. *Journal of Neurophysiology* 36:869–878.
- Sanguinetti MC, Spector PS. 1997. Potassium channelopathies. *Neuropharmacology* 36:755–762.
- Shepherd G. 1994. *Neurobiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Somjen GG. 2004. *Ions in the Brain: Normal Function, Seizures, and Stroke*. New York: Oxford University Press.
- Stoffel M, Jan LY. 1998. Epilepsy genes: excitement traced to potassium channels. *Nature Genetics* 18:6–8.
- ### Capítulo 4
- Agmon A, Connors BW. 1992. Correlation between intrinsic firing patterns and thalamocortical synaptic responses of neurons in mouse barrel cortex. *Journal of Neuroscience* 12:319–329.
- Armstrong CM, Hille B. 1998. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 20:371–380.

- Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. 2005. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience* 8:1263–1268.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. 2011. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. New York: McGraw-Hill.
- Cole KS. 1949. Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane. *Archives of Scientific Physiology* 3:253–258.
- Connors B, Gutnick M. 1990. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in Neurosciences* 13:99–104.
- Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Hodgkin A. 1976. Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerves carried out between 1942 and 1952. *Journal of Physiology (London)* 263:1–21.
- Hodgkin AL, Huxley AF, Katz B. 1952. Measurement of current voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology (London)* 116:424–448.
- Huguenard J, McCormick D. 1994. *Electrophysiology of the Neuron*. New York: Oxford University Press.
- Kullmann DM, Waxman SG. 2010. Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. *Journal of Physiology (London)* 588:1823–1827.
- Levitan I, Kaczmarek L. 2002. *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Llinás R. 1988. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242:1654–1664.
- Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E. 2003. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100:13940–13945.
- Narahashi T. 1974. Chemicals as tools in the study of excitable membranes. *Physiology Reviews* 54:813–889.
- Narahashi T, Deguchi T, Urakawa N, Ohkubo Y. 1960. Stabilization and rectification of muscle fiber membrane by tetrodotoxin. *American Journal of Physiology* 198:934–938.
- Narahashi T, Moore JW, Scott WR. 1964. Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. *Journal of General Physiology* 47:965–974.
- Neher E. 1992. Nobel lecture: ion channels or communication between and within cells. *Neuron* 8:605–612.
- Neher E, Sakmann B. 1992. The patch clamp technique. *Scientific American* 266:28–35.
- Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, et al. 1984. Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* 312:121–127.
- Shepherd G. 1994. *Neurobiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Sigworth FJ, Neher E. 1980. Single Na^+ channel currents observed in cultured rat muscle cells. *Nature* 287:447–449.
- Unwin N. 1989. The structure of ion channels in membranes of excitable cells. *Neuron* 3:665–676.
- Watanabe A. 1958. The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Japanese Journal of Physiology* 8:305–318.

Capítulo 5

- Bloedel JR, Gage PW, Llinás R, Quastel DM. 1966. Transmitter release at the squid giant synapse in the presence of tetrodotoxin. *Nature* 212:49–50.
- Chouquet D, Triller A. 2013. The dynamic synapse. *Neuron* 80:691–703.
- Colquhoun D, Sakmann B. 1998. From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. *Neuron* 20:381–387.
- Connors BW, Long MA. 2004. Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience* 27:393–418.
- Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Fatt P, Katz B. 1951. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *Journal of Physiology (London)* 115:320–370.
- Furshpan E, Potter D. 1959. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *Journal of Physiology (London)* 145:289–325.
- Harris KM, Weinberg RJ. 2012. Ultrastructure of synapses in the mammalian brain. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4:a005587.
- Heuser J, Reese T. 1973. Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. *Journal of Cell Biology* 57:315–344.
- Heuser J, Reese T. 1977. Structure of the synapse. In *Handbook of Physiology—Section 1. The Nervous System, Vol. I. Cellular Biology of Neurons*, eds. Brookhart JM, Mountcastle VB. Bethesda,

- MD: American Physiological Society, pp. 261–294.
- Johnston D, Wu SM-S. 1994. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. 2012. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional.
- Koch C. 2004. *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. New York: Oxford University Press.
- Llinás R, Sugimori M, Silver RB. 1992. Microdomains of high calcium concentration in a presynaptic terminal. *Science* 256:677–679.
- Loewi O. 1953. *From the Workshop of Discoveries*. Lawrence: University of Kansas Press.
- Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW. 2002. Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *Journal of Neuroscience* 22:10898–10905.
- Matthews R. 1995. *Nightmares of Nature*. London: Harper Collins.
- Neher E. 1998. Vesicle pools and Ca^{2+} microdomains: new tools for understanding their roles in neurotransmitter release. *Neuron* 20:389–399.
- Neher E, Sakmann B. 1992. The patch clamp technique. *Scientific American* 266:44–51.
- Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Rajendra S, Schofield PR. 1995. Molecular mechanisms of inherited startle syndromes. *Trends in Neurosciences* 18:80–82.
- Rothman JE. 2002. Lasker Basic Medical Research Award. The machinery and principles of vesicle transport in the cell. *Nature Medicine* 8:1059–1062.
- Sheng M, Sabatini BL, Südhof TC. 2012. *The Synapse*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Shepherd GM. 2003. *The Synaptic Organization of the Brain*. New York: Oxford University Press.
- Sherrington C. 1906. *Integrative Action of the Nervous System*. New Haven: Yale University Press.
- Siksou L, Triller A, Marty S. 2011. Ultrastructural organization of presynaptic terminals. *Current Opinion in Neurobiology* 21:261–268.
- Sloper JJ, Powell TP. 1978. Gap junctions between dendrites and somata of neurons in the primate sensorimotor cortex. *Proceedings of the Royal Society, Series B* 203:39–47.
- Stuart G, Spruston N, Häusser M. 2007. *Dendrites*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Südhof TC. 2013. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron* 80:675–690.
- Unwin N. 1993. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. *Cell* 72:31–41.
- Watanabe A. 1958. The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Japanese Journal of Physiology* 8:305–318.
- Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. 2012. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 76:70–81.
- Changeux J-P. 1993. Chemical signaling in the brain. *Scientific American* 269:58–62.
- Colquhoun D, Sakmann B. 1998. From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapse and agonist-activated ion channels. *Neuron* 20:381–387.
- Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Gilman AG. 1995. Nobel lecture: G proteins and regulation of adenylyl cyclase. *Bioscience Report* 15:65–97.
- Gudermann T, Schöneberg T, Schultz G. 1997. Functional and structural complexity of signal transduction via G-protein-coupled receptors. *Annual Review of Neuroscience* 20:399–427.
- Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH. 2008. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press.
- Jiang J, Amara SG. 2011. New views of glutamate transporter structure and function: advances and challenges. *Neuropharmacology* 60:172–181.
- Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. 2012. Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures. *Trends in Pharmacological Sciences* 33:17–27.
- Krnjević K. 2010. When and why amino acids? *Journal of Physiology (London)* 588:33–44.
- Kumar J, Mayer ML. 2013. Functional insights from glutamate receptor ion channel structures. *Annual Review of Physiology* 75:313–337.
- Matsuda LA. 1997. Molecular aspects of cannabinoid receptors.

Capítulo 6

- Attwell D, Mobbs P. 1994. Neurotransmitter transporters. *Current Opinion in Neurobiology* 4:353–359.
- Brezina V, Weiss KR. 1997. Analyzing the functional consequences of transmitter complexity. *Trends in Neurosciences* 20:538–543.
- Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. 2011. Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. *Progress in Neurobiology* 95:229–274.

- Critical Reviews in Neurobiology* 11:143–166.
- Mayer ML, Armstrong N. 2004. Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annual Review of Physiology* 66:161–181.
- Meyer JS, Quenzer LF. 2013. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. 2009. Signaling by gasotransmitters. *Science Signaling* 2(68):re2.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. 2008. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd ed. McGraw-Hill Professional.
- Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Nicoll R, Malenka R, Kauer J. 1990. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in the mammalian nervous system. *Physiological Reviews* 70:513–565.
- Palczewski K, Orban T. 2013. From atomic structures to neuronal functions of G protein-coupled receptors. *Annual Review of Neuroscience* 36:139–164.
- Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. 2002. Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews Molecular and Cell Biology* 3:639–650.
- Piomelli D. 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 4:873–884.
- Regehr WG, Carey MR, Best AR. 2009. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* 63:154–170.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, eds. 1998. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Snyder S. 1986. *Drugs and the Brain*. New York: W.H. Freeman.
- Squire LR, Berg D, Bloom FE, du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC. 2012. *Fundamental Neuroscience*, 4th ed. San Diego: Academic Press.
- Wilson RI, Nicoll RA. 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296:678–682.
- Wollmuth LP, Sobolevsky AI. 2004. Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. *Trends in Neurosciences* 27:321–328.
- ### Capítulo 7
- Butterworth CE, Bendich A. 1996. Folic acid and the prevention of birth defects. *Annual Review of Nutrition* 16:73–97.
- Cajal SR. 1899. *Clark University, 1889–1899: Decennial Celebration*, ed. Story WE. Worcester: Clark University Press, pp. 311–382.
- Chung K, Deisseroth K. 2013. CLARITY for mapping the nervous system. *Nature Methods* 10:508–513.
- Creslin E. 1974. Development of the nervous system: a logical approach to neuroanatomy. *CIBA Clinical Symposium* 26:1–32.
- Frackowick RSJ. 1998. The functional architecture of the brain. *Daedalus* 127:105–130.
- Gilbert SF. 2003. *Developmental Biology*, 7th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Glühbegoric N, Williams TH. 1980. *The Human Brain: A Photographic Guide*. Philadelphia: Lippincott.
- Johnson KA, Becker JA. The whole brain atlas. <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home/html>
- Kaas JH. 1995. The evolution of neocortex. *Brain, Behavior and Evolution* 46:187–196.
- Kaas JH. 2013. The evolution of brains from early mammals to humans. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science* 4:33–45.
- Posner MI, Raichle M. 1994. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.
- Povinelli DJ, Preuss TM. 1995. Theory of mind: evolutionary history of a cognitive specialization. *Trends in Neurosciences* 18:414–424.
- Seung S. 2012. *Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are*. Boston: Joughton Mifflin Harcourt.
- Smith JL, Schoenwolf GC. 1997. Neurulation: coming to closure. *Trends in Neurosciences* 20:510–517.
- Watson C. 1995. *Basic Human Neuroanatomy: An Introductory Atlas*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- ### Capítulo 8
- Belluscio L, Gold GH, Nemes A, Axel R. 1998. Mice deficient in G(olf) are anosmic. *Neuron* 20:69–81.
- Blauvelt DG, Sato TF, Wienisch M, Knöpfel T, Murthy VN. 2013. Distinct spatiotemporal activity in principal neurons of the mouse olfactory bulb in anesthetized and awake states. *Frontiers in Neural Circuits* 7:46.
- Brennan PA, Keverne EB. 2004. Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology* 14:R81–R89.
- Buck LB. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neurosciences* 19:517–554.
- Buck LB, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.
- Bushdid C, Magnasco MO, Vossall LB, Keller A. 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370–1372.
- Dhawale AK, Hagiwara A, Bhalla US, Murthy VN, Albeanu DF.

2010. Non-redundant odor coding by sister mitral cells revealed by light addressable glomeruli in the mouse. *Nature Neuroscience* 13:1404–1412.
- Dorries KM. 1998. Olfactory coding: time in a model. *Neuron* 20:7–10.
- Engen T. 1991. *Odor Sensation and Memory*. New York: Praeger.
- Fain GL. 2003. *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB. 1991. *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press.
- Jones G, Teeling EC, Rossiter SJ. 2013. From the ultrasonic to the infrared: molecular evolution and the sensory biology of bats. *Frontiers in Physiology* 4:117.
- Kauer JS. 1991. Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway. *Trends in Neurosciences* 14:79–85.
- Kinnamon SC. 2013. Neurosensory transmission without a synapse: new perspectives on taste signaling. *BMC Biology* 11:42.
- Laurent G. 2002. Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nature Reviews Neuroscience* 3:884–895.
- Laurent G, Wehr M, Davidowitz H. 1996. Temporal representations of odors in an olfactory network. *Journal of Neuroscience* 16:3837–3847.
- Liberles SD. 2014. Mammalian pheromones. *Annual Review of Physiology* 76:151–175.
- Liman ER, Zhang YV, Montell C. 2014. Peripheral coding of taste. *Neuron* 81:984–1000.
- Luo M, Katz LC. 2004. Encoding pheromonal signals in the mammalian vomeronasal system. *Current Opinion in Neurobiology* 14:429–434.
- Mattes RD. 2009. Is there a fatty acid taste? *Annual Review of Nutrition* 29:305–27.
- McClintock MK. 1971. Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 229:244–245.
- Meredith M. 2001. Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chemical Senses* 26:433–445.
- Mombaerts P. 2004. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nature Reviews Neuroscience* 5:263–278.
- Murthy VN. 2011. Olfactory maps in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 34:233–258.
- Nakamura T, Gold GH. 1987. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* 325:442–444.
- Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. 2001. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 106:381–390.
- Ressler J, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73:597–609.
- Sato T. 1980. Recent advances in the physiology of taste cells. *Progress in Neurobiology* 14:25–67.
- Stern K, McClintock MK. 1998. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392:177–179.
- Stettler DD, Axel R. 2009. Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron* 63:854–864.
- Stewart RE, DeSimone JA, Hill DL. 1997. New perspectives in gustatory physiology: transduction, development, and plasticity. *American Journal of Physiology* 272:C1–C26.
- Stopfer M, Bhagavan S, Smith BH, Laurent G. 1997. Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390:70–74.
- Strausfeld NJ, Hildebrand JG. 1999. Olfactory systems: common design, uncommon origins? *Current Opinion in Neurobiology* 9:634–639.
- Wysocki CJ, Preti G. 2004. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anatomical Record* 281A:1201–1211.
- Zhang X, Firestein S. 2002. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neuroscience* 5:124–133.
- Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. 2003. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 115:255–266.

Capítulo 9

- Arshavsky VY, Lamb TD, Pugh EN. 2002. G proteins and phototransduction. *Annual Review of Physiology* 64:153–187.
- Barlow H. 1953. Summation and inhibition in the frog's retina. *Journal of Physiology (London)* 119:69–78.
- Baylor DA. 1987. Photoreceptor signals and vision. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 28:34–49.
- Berson DM. 2003. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences* 26:314–320.
- Burns ME, Baylor DA. 2001. Activation, deactivation, and adaptation in vertebrate photoreceptor cells. *Annual Review of Neuroscience* 24:779–805.
- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. 1990. Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology* 292:497–523.
- Dacey DM, Packer OS. 2003. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. *Current Opinion in Neurobiology* 13:421–427.
- Dowling JE. 2012. *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Revised ed. Cambridge, MA: Harvard University Press.

- Dowling JE, Werblin FS. 1971. Synaptic organization of the vertebrate retina. *Vision Research Suppl* 3:1–15.
- Fesenko EE, Kolesnikov SS, Lyubarsky AL. 1985. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 313:310–313.
- Field GD, Chichilinsky EJ. 2007. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. *Annual Review of Neuroscience* 30:1–30.
- Gegenfurtner KR, Kiper DC. 2003. Color vision. *Annual Review of Neuroscience* 26:181–206.
- Hofer H, Carroll J, Neitz J, Neitz M, Williams DR. 2005. Organization of the human trichromatic cone mosaic. *Journal of Neuroscience* 25:9669–9679.
- Kuffler S. 1953. Discharge patterns and functional organization of the mammalian retina. *Journal of Neurophysiology* 16:37–68.
- Masland RH. 2001. The fundamental plan of the retina. *Nature Neuroscience* 4:877–886.
- Nassi JJ, Callaway EM. 2009. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience* 10:360–372.
- Nathans J. 1999. The evolution and physiology of human color vision: insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron* 24:299–312.
- Neitz J, Jacobs GH. 1986. Polymorphism of the long-wavelength cone in normal human colour vision. *Nature* 323:623–625.
- Newell FW. 1996. *Ophthalmology*, 8th ed. St. Louis: Mosby.
- Rodieck RW. 1998. *The First Steps in Seeing*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Roorda A, Williams DR. 1999. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature* 397:520–522.
- Schmidt TM, Chen S, Hattar S. 2011. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends in Neurosciences* 34:572–580.
- Schnapf JL, Baylor DA. 1987. How photoreceptor cells respond to light. *Scientific American* 256:40–47.
- Schwab L. 1987. *Primary Eye Care in Developing Nations*. New York: Oxford University Press.
- Smith SO. 2010. Structure and activation of the visual pigment rhodopsin. *Annual Review of Neuroscience* 39:309–328.
- Solomon SG, Lennie P. 2007. The machinery of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience* 8:276–286.
- Wade NJ. 2007. Image, eye, and retina. *Journal of the Optical Society of America* 24:1229–1249.
- Wässle H. 2004. Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience* 5:747–757.
- Wässle H, Boycott B. 1991. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiological Reviews* 71:447–480.
- Watanabe M, Rodieck RW. 1989. Parasol and midget ganglion cells of the primate retina. *Journal of Comparative Neurology* 289:434–454.
- Weiland JD, Liu W, Humayun MS. 2005. Retinal prosthesis. *Annual Review of Biomedical Engineering* 7:361–401.
- Capítulo 10**
- Alonso JM. 2002. Neural connections and receptive field properties in the primary visual cortex. *Neuroscientist* 8:443–456.
- Barlow H. 1972. Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1:371–394.
- Callaway EM. 1998. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annual Review of Neuroscience* 21:47–74.
- Casagrande VA, Xu X. 2004. Parallel visual pathways: a comparative perspective. In *The Visual Neurosciences*, eds. Chalupa L, Werner JS. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 494–506.
- Courtney SM, Ungerleider LG. 1997. What fMRI has taught us about human vision. *Current Opinion in Neurobiology* 7:554–561.
- De Haan EHF, Cowey A. 2011. On the usefulness of “what” and “where” pathways in vision. *Trends in Cognitive Sciences* 15:460–466.
- Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C. 1984. Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience* 4:2051–2062.
- Fraser J. 1908. A new visual illusion of direction. *British Journal of Psychology* 2:307–320.
- Gauthier I, Tarr MJ, Anderson AW, Skudlarski P, Gore JC. 1999. Activation of the middle fusiform “face area” increases with expertise in recognizing novel objects. *Nature Neuroscience* 2:568–573.
- Gegenfurtner KR. 2003. Cortical mechanisms of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience* 4:563–572.
- Goodale MA, Westwood DA. 2004. An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology* 14:203–211.
- Grill-Spector K, Malach R. 2004. The human visual cortex. *Annual Reviews of Neuroscience* 27:649–677.
- Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB. 1972. Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *Journal of Neurophysiology* 35:96–111.
- Hendry SHC, Reid RC. 2000. The koniocellular pathway in primate vision. *Annual Reviews of Neuroscience* 23:127–153.
- Horibuchi S, ed. 1994. *Stereogram*. Tokyo: Shogakukan.

- Hubel D. 1982. Explorations of the primary visual cortex, 1955–78 (Nobel lecture). *Nature* 299:515–524.
- Hubel D. 1988. *Eye, Brain, and Vision*. New York: W.H. Freeman.
- Hubel D, Wiesel T. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology (London)* 160:106–154.
- Hubel D, Wiesel T. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology (London)* 195:215–243.
- Hubel D, Wiesel T. 1977. Functional architecture of the macaque monkey visual cortex (Ferrier lecture). *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 198:1–59.
- Julesz B. 1971. *Foundations of Cyclopean Perception*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kenichi O, Reid RC. 2007. Specificity and randomness in the visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 17:401–407.
- Kourtzi Z, Connor CE. 2011. Neural representations for object perception: structure, category, and adaptive coding. *Annual Review of Neuroscience* 34:45–67.
- Kravitz DJ, Kadharbatcha SS, Baker CI, Ungerleider LG, Mishkin M. 2013. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences* 17:26–49.
- Kreiman G. 2007. Single unit approaches to human vision and memory. *Current Opinion in Neurobiology* 17:471–475.
- Kuffler SW. 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology* 16:37–68.
- Leopold DA. 2012. Primary visual cortex: awareness and blindsight. *Annual Review of Neuroscience* 35:91–109.
- LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. 1980. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 191:1–51.
- Livingstone M, Hubel D. 1984. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience* 4:309–356.
- Martin K. 1994. A brief history of the “feature detector.” *Cerebral Cortex* 4:1–7.
- Milner AD, Goodale MA. 2008. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia* 46:774–785.
- Nassi JJ, Callaway EM. 2009. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience* 10:360–372.
- Ohki K, Chung S, Ch'ng YH, Kara P, Reid RC. 2005. Functional imaging with cellular resolution reveals precise microarchitecture in visual cortex. *Nature* 433:597–603.
- Ohki K, Chung S, Kara P, Hubener M, Bonhoeffer T, Reid C. 2006. Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. *Nature* 442:925–928.
- Ohki K, Reid RC. 2007. Specificity and randomness in the visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 17:401–407.
- Orban B. 2011. The extraction of 3D shape in the visual system of human and nonhuman primates. *Annual Review of Neuroscience* 34:361–388.
- Palmer SE. 1999. *Vision Science: Photons to Phenomenology*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Paradiso MA. 2002. Perceptual and neuronal correspondence in primary visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 12:155–161.
- Salzman C, Britten K, Newsome W. 1990. Cortical microstimulation influences perceptual judgments of motion detection. *Nature* 346:174–177.
- Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB. 1995. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268:889–893.
- Sharpee TO. 2013. Computational identification of receptive fields. *Annual Review of Neuroscience* 36:103–120.
- Shepard RN. 1990. *Mind Sights: Original Visual Illusions, Ambiguities, and other Anomalies*. New York: W.H. Freeman.
- Sherman SM. 2012. Thalamocortical interactions. *Current Opinion in Neurobiology* 22:575–579.
- Sherman SM, Guillery RW. 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 357:1695–1708.
- Sincich LC, Horton JC. 2005. The circuitry of V1 and V2: integration of color, form, and motion. *Annual Review of Neuroscience* 28:303–326.
- Singer W, Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience* 18:555–586.
- Tsao DY, Moeller S, Freiwald W. 2008. Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proceedings of the National Academy of Science* 49:19514–19519.
- Ts'o DY, Frostig RD, Lieke EE, Grinvald A. 1990. Functional organization of primate visual cortex revealed by high resolution optical imaging. *Science* 249:417–420.
- Tyler C, Clarke MB. 1990. The autostereogram. *Proceedings of the International Society for Optical Engineering* 1256:182–197.
- Weiner KS, Grill-Spector K. 2012. The improbable simplicity of the fusiform face area. *Trends in Cognitive Sciences* 16:251–254.
- Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain*. London: Blackwell Scientific.

- Zeki S. 2003. Improbable areas in the visual brain. *Trends in Neuroscience* 26:23–26.
- Zihl J, von Cramon D, Mai N. 1983. Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 106:313–340.

Capítulo 11

- Ashida G, Carr CE. 2011. Sound localization: Jeffress and beyond. *Current Opinion in Neurobiology* 21:745–751.
- Baloh RW, Honrubia V. 2001. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Brandt T. 1991. Man in motion: historical and clinical aspects of vestibular function. A review. *Brain* 114:2159–2174.
- Copeland BJ, Pillsbury HC 3rd. 2004. Cochlear implantation for the treatment of deafness. *Annual Review Medicine* 55:157–167.
- Cullen KE. 2012. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends in Neurosciences* 35:185–196.
- Eatock RA, Songer JE. 2011. Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals. *Annual Review of Neuroscience* 34:501–534.
- Goldberg JM. 1991. The vestibular end organs: morphological and physiological diversity of afferents. *Current Opinion in Neurobiology* 1:229–235.
- Guinan JJ Jr, Salt A, Cheatham MA. 2012. Progress in cochlear physiology after Békésy. *Hearing Research* 293:12–20.
- Holt JR, Pan B, Koussa MA, Asai Y. 2014. TMC function in hair cell transduction. *Hearing Research* 311:17–24.
- Hudspeth AJ. 1997. How hearing happens. *Neuron* 19:947–950.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A. 2004. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiological Reviews* 84:541–577.
- Kazmierczak P, Müller U. 2012. Sensing sound: molecules that orchestrate mechanotransduction by hair cells. *Trends in Neurosciences* 35:220–229.
- Kemp DT. 2002. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin* 63:223–241.
- Knipper M, Van Dijk P, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U. 2013. Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Progress in Neurobiology* 111:17–33.
- Konishi M. 2003. Coding of auditory space. *Annual Review of Neuroscience* 26:31–55.
- Liberman MC, Gao J, He DZ, Wu X, Jia S, Zuo J. 2002. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature* 419:300–304.
- McAlpine D, Grothe B. 2003. Sound localization and delay lines—do mammals fit the model? *Trends in Neurosciences* 26:347–350.
- Middlebrooks JC, Green DM. 1991. Sound localization by human listeners. *Annual Review of Psychology* 42:135–159.
- Oertel D. 1997. Encoding of timing in the brain stem auditory nuclei of vertebrates. *Neuron* 19:959–962.
- Oertel D, Doupe AJ. 2013. The auditory central nervous system. In *Principles of Neural Science*, 5th ed., eds. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 682–711.
- Palmer AR. 2004. Reassessing mechanisms of low-frequency sound localisation. *Current Opinion in Neurobiology* 14:457–460.
- Rose JE, Hind JE, Anderson DJ, Brugge JF. 1971. Some effects of stimulus intensity on response of auditory nerve fibers in the squirrel monkey. *Journal of Neurophysiology* 24:685–699.
- Ruggero MA, Rich NC. 1996. Furosemide alters organ of Corti mechanics: evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane. *Journal of Neuroscience* 11:1057–1067.
- Santos-Sacchi J. 2003. New tunes from Corti's organ: the outer hair cell boogie rules. *Current Opinion in Neurobiology* 13:459–468.
- Shamma SA, Micheyl C. 2010. Behind the scenes of auditory perception. *Current Opinion in Neurobiology* 20:361–366.
- Simmons JA. 1989. A view of the world through the bat's ear: the formation of acoustic images in echolocation. *Cognition* 33:155–199.
- Suga N. 1995. Processing of auditory information carried by species-specific complex sounds. In *The Cognitive Neurosciences*, ed. Gazzaniga MS. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 295–314.
- Trussell LO. 1999. Synaptic mechanisms for coding timing in auditory neurons. *Annual Review of Physiology* 61:477–496.
- Volta A. 1800. On the electricity excited by mere contact of conducting substances of different kinds. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 90:403–431.
- von Békésy G. 1960. *Experiments in Hearing*, ed. and trans. Wever EG. New York: McGraw-Hill.
- Zeng F-G. 2004. Trends in cochlear implants. *Trends in Amplification* 8:1–34.
- Zenner H-P, Gummer AW. 1996. The vestibular system. In *Comprehensive Mammalian Physiology. From Cellular Mechanisms to Integration*, Vol. 1, eds. Greger R, Windhorst U. Berlin: Springer-Verlag, pp. 697–710.

Capítulo 12

- Abraira VE, Ginty DD. 2013. The sensory neurons of touch. *Neuron* 79:618–639.

- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. 2014. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nature Neuroscience* 17:175–182.
- Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. 2014. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 82:522–536.
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen L. 1998. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *Journal of Neuroscience* 18(9):3443–3450.
- Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. 2010. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 330:55–60.
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. 2009. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual Review of Neuroscience* 32:1–32.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG. 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894–898.
- DeFelipe C, Huerrero J, O'Brien J, Palmer J, Doyle C. 1998. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 392:394–397.
- Diamond ME. 2010. Texture sensation through the fingertips and the whiskers. *Current Opinion in Neurobiology* 20:319–327.
- Di Noto PM, Newman L, Wall S, Einstein G. 2013. The hermunculus: what is known about the representation of the female body in the brain? *Cerebral Cortex* 23:1005–1013.
- Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, Ishikawa Y, Zwartkuis FJ, Cox JJ, Wood JN. 2013. A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nature Communications* 4:1682.
- Eijkelkamp N, Quick K, Wood JN. 2013. Transient receptor potential channels and mechanosensation. *Annual Review of Neuroscience* 36:519–546.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305–306.
- Fain GL. 2003. *Sensory Transduction*. Sunderland, MA: Sinauer.
- Fields H. 2004. State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience* 5:565–575.
- Gawande A. 2008, June 30. The itch. *The New Yorker*. 58–65.
- Hsiao S. 2008. Central mechanisms of tactile shape perception. *Current Opinion in Neurobiology* 18:418–424.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Journal of Neurophysiology* 63:82–104.
- Johnson KO, Hsiao SS. 1992. Neural mechanisms of tactile form and texture perception. *Annual Review of Neuroscience* 15:227–250.
- Julius D, Basbaum AL. 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413:203–210.
- Kaas SH, Nelson RH, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In *The Organization of the Cerebral Cortex*, eds. Schmitt FO, Worden FG, Adelman G, Dennis SG. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 237–262.
- Kass J. 1998. Phantoms of the brain. *Nature* 391:331–333.
- Kell CA, von Kriegstein K, Rösler A, Kleinschmidt A, Laufs H. 2005. The sensory cortical representation of the human penis: revisiting somatotopy in the male homunculus. *Journal of Neuroscience* 25:5984–5987.
- Loewenstein WR, Mendelson M. 1965. Components of receptor adaptation in a Pacinian corpuscle. *Journal of Physiology* 177:377–397.
- Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y, Nelson AM, Marshall KL, Wellnitz SA, Firozi P, Woo SH, Ranade S, Patapoutian A, Lumpkin EA. 2014. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature* 509:617–621.
- Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, Allen BJ, Ghilardi JR, Li J, et al. 1997. Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 278:275–279.
- McGlone F, Wessberg J, Olausson H. 2014. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 82:737–755.
- Melzack R, Wall P. 1983. *The Challenge of Pain*. New York: Basic Books.
- Mendelson M, Loewenstein WR. 1964. Mechanisms of receptor adaptation. *Science* 144:554–555.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppman A. 1984. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 224:591–605.
- Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120:701–722.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. 2003. ThermoTrp channels and beyond: mechanisms of temperature

- sensation. *Nature Reviews Neuroscience* 4:529–539.
- Penfield W, Rasmussen T. 1952. *The Cerebral Cortex of Man*. New York: Macmillan.
- Ramachandran VS. 1998. Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 353(1377):1851–1859.
- Sacks O. 1985. *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales*. New York: Summit.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Delber M-P. 1996. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380: 526–527.
- Schmidt RF. 1978. *Fundamentals of Sensory Physiology*. New York: Springer-Verlag.
- Springer SP, Deutsch G. 1989. *Left Brain, Right Brain*. New York: W.H. Freeman.
- Taddese A, Nah S-Y, McCleskey E. 1995. Selective opioid inhibition of small nociceptive neurons. *Science* 270:1366–1369.
- Tsunozaki M, Bautista DM. 2009. Mammalian somatosensory mechanotransduction. *Current Opinion in Neurobiology* 19:1–8.
- Vallbo Å. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In *The Cognitive Neurosciences*, ed. Gazzaniga M. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 237–251.
- Vallbo Å, Johansson R. 1984. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Human Neurobiology* 3:3–14.
- Wall P. 1994. The placebo and the placebo response. In *Textbook of Pain*, eds. Wall P, Melzack R. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 1297–1308.
- Woo SH, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, Reddy K, Lumpkin EA, Stucky CL, Patapoutian A. 2014. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 509:622–626.
- Woolsey TA, Van Der Loos H. 1970. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Research* 17:205–242.
- Capítulo 13**
- Brown T. 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 84:308–319.
- Buller A, Eccles J, Eccles R. 1960. Interactions between motoneurons and muscles in respect to the characteristic speeds of their responses. *Journal of Physiology (London)* 150:417–439.
- Bullinger KL, Nardelli P, Pinter MJ, Alvarez FJ, Cope TC. 2011. Permanent central synaptic disconnection of proprioceptors after nerve injury and regeneration. II. Loss of functional connectivity with motoneurons. *Journal of Neurophysiology* 106:2471–2485.
- Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE 3rd. 1973. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *Journal of Physiology (London)* 234:723–748.
- Dalkilic I, Kunkel LM. 2003. Muscular dystrophies: genes to pathogenesis. *Current Opinion in Genetics and Development* 13:231–238.
- Eccles JC. 1974. Trophic interactions in the mammalian central nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 228:406–423.
- Enoka RM, Pearson KG. 2013. The motor unit and muscle action. In *Principles of Neural Science*, 5th ed., eds. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. New York: McGraw-Hill.
- Grillner S, Ekeberg Ö, El Manira A, Lansner A, Parker D, Tegnér J, Wallén P. 1998. Intrinsic function of a neuronal network: a vertebrate central pattern generator. *Brain Research Reviews* 26:184–197.
- Haftel VK, Bichler EK, Wang QB, Prather JF, Pinter MJ, Cope TC. 2005. Central suppression of regenerated proprioceptive afferents. *Journal of Neuroscience* 25:4733–4742.
- Henneman E, Somjen G, Carpenter D. 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *Journal of Neurophysiology* 28:560–580.
- Huxley A, Niedergerke R. 1954. Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibres. *Nature* 173:971–973.
- Huxley H, Hanson J. 1954. Changes in cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173:973–976.
- Kernell D. 2006. *The Motoneurone and its Muscle Fibres*. New York: Oxford University Press.
- Leung DG, Wagner KR. 2013. Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Annals of Neurology* 74:404–411.
- Lieber RL. 2002. *Skeletal Muscle Structure, Function, and Plasticity*, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lomo T, Westgaard R, Dahl H. 1974. Contractile properties of muscle: control by pattern of muscle activity in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 187:99–103.

- Mendell L, Henneman E. 1968. Terminals of single Ia fibers: distribution within a pool of 300 homonymous motor neurons. *Science* 160:96–98.
- Nicoll MW. 2002. Myasthenia gravis. *The Neurologist* 8:2–21.
- Patrick J, Lindstrom J. 1973. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180:871–872.
- Pette D. 2001. Historical perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 90:1119–1124.
- Poppele R, Bosco G. 2003. Sophisticated spinal contributions to motor control. *Trends in Neurosciences* 26:269–276.
- Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. 2014. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience* 17:17–23.
- Rotterman TM, Nardelli P, Cope TC, Alvarez FJ. 2014. Normal distribution of VGLUT1 synapses on spinal motoneuron dendrites and their reorganization after nerve injury. *Journal of Neuroscience* 34:3475–3492.
- Schouenborg J, Kiehn O, eds. 2001. The Segerfalk symposium on principles of spinal cord function, plasticity, and repair. *Brain Research Reviews* 40:1–329.
- Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale University Press.
- Sherrington C. 1979. 1924 Linacre lecture. In *Sherrington: His Life and Thought*, eds. Eccles JC, Gibson WC. New York: Springer-Verlag, p. 59.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. 2012. Myasthenia gravis. *Seminars in Neurology* 32:215–226.
- Stein PSG, Grillner S, Selverston AI, Stuart DG, eds. 1999. *Neurons, Networks, and Motor Behavior*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. 2014. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in Neuroscience* 37:433–442.
- Wallen P, Grillner S. 1987. N-methyl-D-aspartate receptor-induced, inherent oscillatory activity in neurons active during fictive locomotion in the lamprey. *Journal of Neuroscience* 7:2745–2755.
- Windhorst U. 2007. Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. *Brain Research Bulletin* 73:155–202.
- ### Capítulo 14
- Alstermark B, Isa T. 2012. Circuits for skilled reaching and grasping. *Annual Review of Neuroscience* 35:559–578.
- Andersen RA, Musallam S, Pesaran B. 2004. Selecting the signals for a brain-machine interface. *Current Opinion in Neurobiology* 14:720–726.
- Betz W. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften* 12:578–580, 595–599.
- Blumenfeld H. 2011. *Neuroanatomy through Clinical Cases*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Campbell A. 1905. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- The Cerebellum: Development, Physiology, and Plasticity. 1998. *Trends in Neurosciences* 21:367–419 (special issue).
- Cheney PD, Fetz EE, Palmer SS. 1985. Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey. *Journal of Neurophysiology* 53:805–820.
- Dauer W, Przedborski S. 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39:889–909.
- Donoghue JP. 2002. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nature Neuroscience* 5(Suppl):1085–1088.
- Evarts EV. 1973. Brain mechanisms in movement. *Scientific American* 229:96–103.
- Feigin A. 1998. Advances in Huntington's disease: implications for experimental therapeutics. *Current Opinion in Neurology* 11:357–362.
- Ferrier D. 1890. The Croonian lectures on cerebral localisation. Delivered before the Royal College of Physicians, June 1890. London: Smith Elder, 61:152.
- Foltynie T, Kahan J. 2013. Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment. *Journal of Neurology* 260:1433–1440.
- Fritsch G, Hitzig E. 1870/1960. On the electrical excitability of the cerebrum, trans. von Bonin G. In *Some Papers on the Cerebral Cortex*, Springfield: Thomas, 1960:73–96. Originally published in 1870.
- Georgopoulos A, Caminiti R, Kalaska J, Massey J. 1983. Spatial coding of movement: a hypothesis concerning the coding of movement direction by motor control populations. *Experimental Brain Research Suppl* 7:327–336.
- Georgopoulos A, Kalaska J, Caminiti R, Massey J. 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *Journal of Neuroscience* 2:1527–1537.
- Glickstein M, Doron K. 2008. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum* 7:589–594.
- Graziano M. 2006. The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annual Review of Neuroscience* 29:105–134.
- Kilner JM, Lemon RN. 2013. What we know currently about mirror neurons. *Current Biology* 23:R1057–R1062.

- Langston JW, Palfreman J. 1995. *The Case of the Frozen Addicts*. New York: Pantheon.
- Lawrence D, Kuypers H. 1968. The functional organization of the motor system in the monkey: I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91:1–14.
- Lawrence D, Kuypers H. 1968. The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* 91:15–36.
- Lemon RN. 2008. Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience* 31:195–218.
- Lozano AM, Lipsman N. 2013. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 77:406–424.
- Porter R, Lemon R. 1993. *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. Oxford, England: Clarendon Press.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Research: Cognitive Brain Research* 3:131–141.
- Rizzolatti G, Sinigaglia C. 2008. *Mirrors in the Brain: How Our Minds Share Actions and Emotions*. New York: Oxford University Press.
- Roland PE, Zilles K. 1996. Functions and structures of the motor cortices in humans. *Current Opinion in Neurobiology* 6:773–781.
- Roland P, Larsen B, Lassen N, Skinhøj E. 1980. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology* 43:118–136.
- Sanes JN, Donoghue JP. 1997. Static and dynamic organization of motor cortex. *Advances in Neurology* 73:277–296.
- Sanes JN, Donoghue JP. 2000. Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience* 23:393–415.
- Schwab JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 5:3–13.
- Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW. 2010. Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual Review of Neuroscience* 33:89–108.
- Strange PG. 1992. *Brain Biochemistry and Brain Disorders*. New York: Oxford University Press.
- Weinrich M, Wise S. 1982. The premotor cortex of the monkey. *Journal of Neuroscience* 2:1329–1345.
- Wichmann T, DeLong MR. 2003. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 91:9–18.
- ### Capítulo 15
- Aghanianian GK, Marek GJ. 1999. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 2(Suppl):16S–23S.
- Appenzeller O. 1990. *The Autonomic Nervous System: An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 4th ed. New York: Elsevier.
- Aston-Jones G, Bloom FE. 1981. Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *Journal of Neuroscience* 1:887–900.
- Bloom FE. 2010. The catecholamine neuron: historical and future perspectives. *Progress in Neurobiology* 90:75–81.
- Bloom FE, Hoffer BJ, Siggins GR. 1972. Norepinephrine mediated cerebellar synapses: a model system for neuropsychopharmacology. *Biological Psychiatry* 4:157–177.
- Carlsson A. 2001. A paradigm shift in brain research. *Science* 294:1021–1024.
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 2002. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press.
- Dahlstroem A, Fuxe K. 1964. A method for the demonstration of monoamine-containing nerve fibers in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavica* 60:293–294.
- Falck B, Hillarp NA. 1959. On the cellular localization of catecholamines in the brain. *Acta Anatomica* 38:277–279.
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological Reviews* 63:844–914.
- Furness JB. 2012. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *National Review of Gastroenterological Hepatology* 9:286–294.
- Hofmann A. 1979. How LSD originated. *Journal of Psychedelic Drugs* 11:1–2.
- Jänig W, McLachlan EM. 1992. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. *Trends in Neurosciences* 15:475–481.
- Kerr DS, Campbell LW, Applegate MD, Brodish A, Landsfield PW. 1991. Chronic stress-induced acceleration of electrophysiologic and morphometric biomarkers of hippocampal aging. *Journal of Neuroscience* 11:1316–1324.
- Kerr DS, Campbell LW, Hao S-Y, Landsfield PW. 1989. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect with aging. *Science* 245:1505–1509.
- Koob GF. 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences* 13:177–184.
- McEwen BS. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging

- process. *Neurobiological Aging* 23(5):921–939.
- McEwen BS, Schmeck HM. 1994. *The Hostage Brain*. New York: Rockefeller University Press.
- Meyer JS, Quenzer LF. 2013. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Moore RY, Bloom FE. 1979. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience* 2:113–168.
- Morrison JH, Foote SL, O'Connor D, Bloom FE. 1982. Laminar, tangential and regional organization of the noradrenergic innervation of monkey cortex: dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemistry. *Brain Research Bulletin* 9:309–319.
- Sapolsky RM. 1994. *Why Zebras Don't Get Ulcers: A Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping*. New York: W.H. Freeman.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews* 7:284–301.
- Scharrer E, Scharrer B. 1939. Secretory cells within the hypothalamus. *Research Publications—Association for Research in Nervous and Mental Disease* 20:179–197.
- Snyder SH. 1986. *Drugs and the Brain*. New York: Scientific American Books.
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. 1992. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research* 588:341–345.
- Wurtman RJ, Wurtman JJ. 1989. Carbohydrates and depression. *Scientific American* 260:68–75.
- neuroscience. *Physiology & Behavior* 81:179–209.
- Berridge KC. 2009. “Liking” and “wanting” food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior* 97:537–550.
- Berridge KC, Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Review* 28:308–367.
- Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. 2009. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *International Journal of Obesity (London)* 33(Suppl 2):S18–S24.
- Flier JS. 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116:337–350.
- Friedman JM. 2004. Modern science versus the stigma of obesity. *Nature Medicine* 10:563–569.
- Friedman JM. 2009. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89:973S–979S.
- Gao Q, Hovath TL. 2007. Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annual Review of Neuroscience* 30:367–398.
- Gibson WT, Farooqui IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, Trussell RA. 2004. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the delta 133 mutation: report of another case and evaluation response to four years of leptin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:4821–4826.
- Glimcher PW, Fehr E. 2014. *Neuroeconomics: Decision Making and the Brain*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press.
- Heath RG. 1963. Electrical self-stimulation of the brain in man. *American Journal of Psychiatry* 120:571–577.
- Hoebel BG. 1997. Neuroscience and appetitive behavior research: 25 years. *Appetite* 29:119–133.
- Kauer JA, Malenka RC. 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 8:844–858.
- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. 1998. Neuroscience of addiction. *Neuron* 21:467–476.
- Navakkode S, Korte M. 2014. Pharmacological activation of cb1 receptor modulates long term potentiation by interfering with protein synthesis. *Neuropharmacology* 79:525–533.
- Olds J, Milner P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology* 47:419–427.
- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. 2002. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36:199–211.
- Sawchenko PE. 1998. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: the anatomists weigh in. *Journal of Comparative Neurology* 402:435–441.
- Schultz W. 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36:241–263.
- Schultz W. 2013. Updating dopamine reward signals. *Current Opinion in Neurobiology* 23:229–238.
- Schwartz DH, Hernandez L, Hoebel BG. 1990. Serotonin release in lateral and medial hypothalamus during feeding and its anticipation. *Brain Research Bulletin* 25:797–802.
- Soria-Gomez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, Ruehle S, Remmers F, Desprez T, Matias I, Wiesner T, Cannich A, Nissant A, Wadleigh A, Pape HC, Chiarlone AP, Quarta C, Verrier D, Vincent

Capítulo 16

Berridge KC. 2004. Motivation concepts in behavioral

- P, Massa F, Lutz B, Guzmán M, Gurden H, Ferreira G, Lledo PM, Grandes P, Marsicano G. 2014. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nature Neuroscience* 17:407–415.
- Squire LR, Berg D, Bloom FE, du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC. 2012. *Fundamental Neuroscience*, 4th ed. San Diego: Academic Press.
- Wise RA. 2004. Dopamine, learning, and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5:483–494.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280:1378–1382.
- Woods SC, Stricker EM. 1999. Food intake and metabolism. In *Fundamental Neuroscience*, eds. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. New York: Academic Press, pp. 1091–1109.
- ## Capítulo 17
- Agate RJ, Grisham W, Wade J, Mann S, Wingfield J, Schanen C, Palotie A, Arnold AP. 2003. Neural, not gonadal, origin of brain sex differences in a gynandromorphic finch. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100:4873–4878.
- Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. 1991. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *Journal of Neuroscience* 11:933–942.
- Alvarez-Buylla A, Kirn JR. 1997. Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds. *Journal of Neurobiology* 33:585–601.
- Amateau SK, McCarthy MM. 2004. Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nature Neuroscience* 7:643–650.
- Arnold AP. 2004. Sex chromosomes and brain gender. *Nature Reviews Neuroscience* 5:701–708.
- Bakker J, Baum MJ. 2008. Role for estradiol in female-typical brain and behavioral sexual differentiation. *Frontiers in Neuroendocrinology* 29:1–16.
- Bakker J, de Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, Szpirer C. 2006. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nature Neuroscience* 9:220–226.
- Bartels A, Zeki S. 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage* 21:1155–1166.
- Berne RM, Levy MN. 2009. *Physiology* 6th ed. St. Louis: Mosby.
- Blum D. 1997. *Sex on the Brain: The Biological Differences Between Men and Women*. New York: Viking.
- Breedlove SM. 1994. Sexual differentiation in the human nervous system. *Annual Review of Psychology* 45:389–418.
- Colapinto J. 2001. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl*. New York: Harper Collins.
- De Boer A, van Buel EM, ter Horst GJ. 2012. Love is more than just a kiss: a neurobiological perspective on love and affection. *Neuroscience* 201:114–124.
- Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. 2003. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Molecular Brain Research* 118:82–90.
- Diamond J. 1997. *Why Is Sex Fun? The Evolution of Human Sexuality*. New York: Basic Books.
- Fausto-Sterling A. 1992. *Myths of Gender: Biological Theories About Women and Men*. New York: Basic Books.
- Fausto-Sterling A. 2000. *Sexing the Body*. New York: Basic Books.
- Ferris CF, Kulkarni P, Sullivan JM Jr, Harder JA, Messenger TL, Febo M. 2005. Pup suckling is more rewarding than cocaine: evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis. *Journal of Neuroscience* 25:149–156.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. 2001. Neuroprotection by estradiol. *Progress in Neurobiology* 63:29–60.
- Gilbert SF. 2013. *Developmental Biology*, 10th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. 1990. Gonadal steroids regulate spine density on hippocampal pyramidal cells in adulthood. *Journal of Neuroscience* 10:1286–1291.
- Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261:321–327.
- Hines M. 2011. Gender development and the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 34:69–88.
- Insel TR, Young LJ. 2001. The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience* 2:129–136.
- Kimura D. 1992. Sex differences in the brain. *Scientific American* 267:119–125.
- Kimura D. 1996. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 6:259–263.
- Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. 1991. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351:117–121.
- Kotrschal A, Rasanen K, Kristjansson BK, Senn M, Kolm N. 2012. Extreme sexual brain size dimorphism in sticklebacks: a consequence of the cognitive challenges of sex and parenting? *PLoS ONE* 7:1–4.
- Kozorovitsky Y, Hughes M, Lee K, Gould E. 2006. Fatherhood

- affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience* 9:1094–1095.
- LeVay S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034–1037.
- LeVay S. 1993. *The Sexual Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.
- LeVay S, Baldwin J. 2011. *Human Sexuality*, 4th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Lim MM, Wang Z, Olazabal DE, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. 2004. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature* 429:754–757.
- Maggi A, Ciana P, Belcredito S, Vegeto E. 2004. Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions. *Annual Review of Physiology* 66:291–313.
- McEwen BS. 1976. Interactions between hormones and nerve tissue. *Scientific American* 235:48–58.
- McEwen BS. 1999. Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96:7128–7130.
- McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. 2012. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behavioral Neuroscience* 126:4–16.
- McEwen BS, Davis PG, Parsons BS, Pfaff DW. 1979. The brain as a target for steroid hormone action. *Annual Review of Neuroscience* 2:65–112.
- McLaren A. 1990. What makes a man a man? *Nature* 346:216–217.
- Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. 2004. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nature Neuroscience* 7:1034–1039.
- Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. 1998. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* 18:2550–2559.
- Nottebohm F, Arnold AP. 1976. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science* 194:211–213.
- Pfaus JG. 1999. Neurobiology of sexual behavior. *Current Opinion in Neurobiology* 9:751–758.
- Pfaus JG. 2009. Pathways of sexual desire. *Journal of Sexual Medicine* 6:1506–1533.
- Rinn JL, Snyder M. 2005. Sexual dimorphism in mammalian gene expression. *Trends in Genetics* 21:298–305.
- Roselli CE, Reddy RC, Kaufman KR. 2011. The development of male-oriented behavior in rams. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32:164–169.
- Rosenzweig MR, Breedlove SM, Watson NV. 2013. *Biological Psychology*, 7th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. 1990. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346:240–242.
- Smith MS, Freeman ME, Neill JD. 1975. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrinology* 96:219–226.
- Terasawa E, Timiras PS. 1968. Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclical changes in limbic structures. *Endocrinology* 83:207–216.
- Toran-Allerand CD. 1980. Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro. II. Morphological correlates and hormonal specificity. *Brain Research* 189:413–427.
- Walum H, Westberg L, Henningsson S, Neiderhiser JM, Reiss D, Igl W, Ganiban JM, Spotts EL, Pedersen NL, Eriksson E, Lichtenstein P. 2008. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105:14153–14156.
- Woolley CS. 1999. Effects of estrogen in the CNS. *Current Opinion in Neurobiology* 9:349–354.
- Woolley CS. 2007. Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47:657–680.
- Woolley CS, Schwartzkroin PA. 1998. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 39(Suppl):S2–S8.
- Woolley CS, Weiland N, McEwen BS, Schwartzkroin PA. 1997. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *Journal of Neuroscience* 17:1848–1859.
- Wu MV, Shah NM. 2011. Control of masculinization of the brain and behavior. *Current Opinion in Neurobiology* 21:116–123.
- Xerri C, Stern JM, Merzenich MM. 1994. Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *Journal of Neuroscience* 14:1710–1721.
- Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z. 2011. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32:53–69.
- Young LJ, Wang Z, Insel TR. 1998. Neuroendocrine bases of monogamy. *Trends in Neurosciences* 21:71–75.

- Yunis JJ, Chandler ME. 1977. The chromosomes of man—clinical and biologic significance: a review. *American Journal of Pathology* 88:466–495.
- Zhao D, McBride D, Nandi S, McQueen HA, McGrew MJ, Hocking PM, Lewis PD, Sang HM, Clinton M. 2010. Somatic sex identity is cell autonomous in the chicken. *Nature* 464:237–243.

Capítulo 18

- Adolphs R. 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 12:169–177.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. 1994. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372:669–672.
- Aggleton JP. 1993. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends in Neurosciences* 16:328–333.
- Bard P. 1934. On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views. *Psychological Reviews* 41:309–329.
- Barrett LF, Satpute AB. 2013. Large-scale networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 23:361–372.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. 1996. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17:875–887.
- Broca P. 1878. Anatomie compare de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie* 1:385–498.
- Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. 1998. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20:947–957.
- Cannon WB. 1927. The James-Lange theory of emotion. *American Journal of Psychology* 39:106–124.
- Daglish T. 2004. The emotional brain. *Nature Reviews* 5:582–589.
- Damasio A, Carvalho GB. 2013. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews Neuroscience* 14:143–152.
- Damasio AR. 1989. Time-locked multiregional retroactivation: a systems level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition* 33:25–62.
- Damasio AR. 1994. *Descartes' Error*, 1st ed. New York: Penguin Books.
- Damasio AR. 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Transactions of the Royal Society (London)* 351:1413–1420.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264:1102–1105.
- Darwin C. 1872/1955. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. New York: The Philosophical Library, 1955. Originally published in 1872.
- Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience* 15:353–375.
- Dolan RJ. 2002. Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298:1191–1194.
- Duke AA, Bell R, Begue L, Eisenlohr-Moul T. 2013. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 139:1148–1172.
- Edwards DH, Kravitz EA. 1997. Serotonin, social status and aggression. *Current Opinion in Neurobiology* 7:812–819.
- Flynn JP. 1967. The neural basis of aggression in cats. In *Neurophysiology and Emotion*, ed. Glass DC. New York: Rockefeller University Press.
- Fulton JF. 1951. *Frontal Lobotomy and Affective Behavior. A Neurophysiological Analysis*. New York: Norton.
- Gallagher M, Chiba AA. 1996. The amygdala and emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 6:221–227.
- Gendron M, Barrett LF. 2009. Reconstructing the past: a century of ideas about emotion in psychology. *Emotion Review* 1:316–339.
- Gross CT, Canteras NS. 2012. The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience* 13:651–658.
- Hamann S. 2012. Mapping discrete and dimensional emotions onto the brain: controversies and consensus. *Trends in Cognitive Sciences* 16:458–466.
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. 1999. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience* 2:289–293.
- Harlow JM. 1848. Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and Surgical Journal* 39:389–393.
- Harlow JM. 1868. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publication of the Massachusetts Medical Society* 2:329–347.
- Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. 1998. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95:15049–15054.
- Hess WR. 1954. *Diencephalon: Autonomic and Extrapramidal Functions*. New York: Grune & Stratton.

- Jacobsen CF, Wolf JB, Jackson TA. 1935. An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *Journal of Nervous and Mental Disease* 82:1–14.
- James W. 1884. What is an emotion? *Mind* 9:188–205.
- Julius D. 1998. Serotonin receptor knockouts: a moody subject. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95:15153–15154.
- Kalin NH. 1993. The neurobiology of fear. *Scientific American* 268:94–101.
- Kapp BS, Pascoe JP, Bixler MA. 1984. The amygdala: a neuroanatomical systems approach to its contributions to aversive conditioning. In *Neuropsychology of Memory*, eds. Butler N, Squire LR. New York: Guilford.
- Klüver H, Bucy PC. 1939. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 42:979–1000.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. 1998. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20:937–945.
- Lange CG. 1887. *Über Gemuthsbewegungen*. Leipzig: T. Thomas.
- LeDoux JE. 1994. Emotion, memory and the brain. *Scientific American* 270:50–57.
- LeDoux JE. 2012. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 73:653–676.
- Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. 2012. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences* 35:121–143.
- MacLean PD. 1955. The limbic system (“visceral brain”) and emotional behavior. *Archives of Neurology and Psychiatry* 73:130–134.
- McGaugh JL. 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* 27:1–28.
- Meyer K, Damasio A. 2009. Convergence and divergence in a neural architecture for recognition and memory. *Trends in Neurosciences* 32(7):376–382.
- Morris JS, Öhman A, Dolan RJ. 1998. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 393:467–470.
- Nummenmaa L, Glerean E, Hari R, Hietanen JK. 2014. Bodily maps of emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 111:646–651.
- Olivier B, van Oorschot R. 2005. 5-HT_{1B} receptors and aggression: a review. *European Journal of Pharmacology* 526:207–217.
- Papez JW. 1937. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 38:725–743.
- Pare D, Quirk GJ, LeDoux JE. 2004. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology* 92:1–9.
- Pessoa L, Ungerleider LG. 2005. Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Progress in Brain Research* 144:171–182.
- Pribram KH. 1954. Towards a science of neuropsychology (method and data). In *Current Trends in Psychology and the Behavioral Sciences*, ed. Patton RA. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press.
- Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. 1991. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult vervet monkeys. *Brain Research* 559:181–190.
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. 1994. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 265:1875–1878.
- van Wyhe J, ed. 2002. *The Complete Work of Charles Darwin Online*. <http://darwin-online.org.uk/>

Capítulo 19

- Albrecht U. 2012. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 74:246–260.
- Bal T, McCormick DA. 1993. Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami *in vitro*: a mammalian pacemaker. *Journal of Physiology (London)* 468:669–691.
- Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. 2004. Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology* 73:379–396.
- Berger H. 1929. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87:527–570. Translated and republished as: Berger H. 1969. On the electroencephalogram of man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology Suppl* 28:37–73.
- Berson DM. 2003. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences* 26:314–320.
- Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwadrý F, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P. 1998. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 279:91–95.
- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews* 92:1087–1187.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. 2005. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 9:41–50.

- Buzsáki G. 2006. *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press.
- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. 2012. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience* 13:407–420.
- Buzsáki G, Logothetis N, Singer W. 2013. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 80:751–764.
- Carskadon MA, ed. 1993. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming*. New York: Macmillan.
- Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. 2004. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021:276–291.
- Caton R. 1875. The electric currents of the brain. *British Medical Journal* 2:278.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98:437–451.
- Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. 2004. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 41:35–43.
- Cirelli C, Tononi G. 2008. Is sleep essential? *PLoS Biology* 6:e216.
- Coleman RM. 1986. *Wide Awake at 3:00 A.M. by Choice or by Chance?* New York: W.H. Freeman.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. 1999. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284: 2177–2181.
- Dement WC. 1976. *Some Must Watch While Some Must Sleep*. San Francisco: San Francisco Book Company.
- Do MT, Yau KW. 2010. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiological Reviews* 90:1547–1581.
- Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. 1993. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *Journal of Neuroscience* 13:1065–1079.
- Engel AK, Fries P. 2010. Beta-band oscillations—signaling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology* 20:156–165.
- Engel AK, Fries P, Singer W. 2001. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience* 2:704–716.
- Freeman W. 1991. The physiology of perception. *Scientific American* 264:78–85.
- Fries P. 2009. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience* 32:209–224.
- Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS, Weitz CJ. 1998. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 280:1564–1568.
- Goldberg EM, Coulter DA. 2013. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 14:337–349.
- Greene R, Siegel J. 2004. Sleep: a functional enigma. *NeuroMolecular Medicine* 5:59–68.
- Hobson JA. 1993. Sleep and dreaming. *Current Opinion in Neurobiology* 10:371–382.
- Horne JA. 1988. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. New York: Oxford University Press.
- Jackson JH. 1932. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*, ed. Taylor J. London: Hodder and Stoughton.
- Jacobs MP, Leblanc GG, Brooks-Kayal A, Jensen FE, Lowenstein DH, Noebels JL, Spencer DD, Swann JW. 2009. Curing epilepsy: progress and future directions. *Epilepsy and Behavior* 14:438–445.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Akenasy JJM, Sagi D. 1994. Dependence on REM sleep of overnight performance of a perceptual skill. *Science* 265: 679–682.
- Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98:437–451.
- Lamberg L. 1994. *Bodyrhythms: Chronobiology and Peak Performance*. New York: Morrow.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E. 1999. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98:365–376.
- Lowrey PL, Takahashi JS. 2004. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 5:407–441.
- Lyamin OI, Manger PR, Ridgway SH, Mukhametov LM, Siegel JM. 2008. Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 32:1451–1484.
- McCarley RW, Massaquoi SG. 1986. A limit cycle reciprocal interaction model of the REM sleep oscillator system. *American Journal of Physiology* 251:R1011.
- McCormick DA, Bal T. 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual Review of Neuroscience* 20:185–216.
- McCormick DA, Pape H-C. 1990. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in

- thalamic relay neurones. *Journal of Physiology (London)* 431:291–318.
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience* 35:445–462.
- Moruzzi G. 1964. Reticular influences on the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 16:2–17.
- Mukhametov LM. 1984. Sleep in marine mammals. In *Sleep Mechanisms*, eds. Borbély AA, Valatx JL. Munich: Springer-Verlag, pp. 227–238.
- Noebels JL. 2003. The biology of epilepsy genes. *Annual Review of Neuroscience* 26:599–625.
- Novarino G, Baek ST, Gleeson JG. 2013. The sacred disease: the puzzling genetics of epileptic disorders. *Neuron* 80:9–11.
- Obal F Jr, Krueger JM. 2003. Biochemical regulation of non-rapid eye-movement sleep. *Frontiers in Bioscience* 8:520–550.
- Pappenheimer JR, Koski G, Fencl V, Karnovsky ML, Krueger J. 1975. Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *Journal of Neurophysiology* 38:1299–1311.
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. 2014. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurology* 13:600–613.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. 1997. Adenosine: a mediator of the sleep inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276:1265–1268.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. 2004. *Neuroscience*, 3rd ed. Sunderland MA: Sinauer.
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247:975–978.
- Ralph MR, Menaker M. 1988. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* 241:1225–1227.
- Savage N. 2014. The complexities of epilepsy. *Nature* 511:S2–S3.
- Shaw PJ, Cirelli C, Greenspan RJ, Tononi G. 2000. Correlates of sleep and waking in *Drosophila melanogaster*. *Science* 287:1834–1837.
- Siegel JM. 2004. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annual Review of Psychology* 55:125–148.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679–685.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. 2000. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27:469–474.
- Wheless JW, Castillo E, Maggio V, Kim HL, Breier JL, Simos PG, Papanicolaou AC. 2004. Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *The Neurologist* 10:138–153.
- Winson J. 1993. The biology and function of rapid eye movement sleep. *Current Opinion in Neurobiology* 3:243–248.
- Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H. 2003. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 302:1408–1412.
- Berwick RC, Friederici AD, Chomsky N, Bolhuis JJ. 2013. Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in Cognitive Sciences* 17:89–98.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. 1997. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 17:353–362.
- Bookeheimer S. 2002. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience* 25:51–188.
- Broca P. 1861. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletins de la Société d'Anthropologie* 2:235–238.
- Damasio AR, Damasio H. 1992. Brain and language. *Scientific American* 267:88–95.
- Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. 2002. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 298:2013–2015.
- Deutscher G. 2010. *Through the Looking Glass: Why the World Looks Different in Other Languages*. New York: Picador.
- Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. 2007. Paul Broca's historic cases high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 130:1432–1441.
- Friederici AD. 2012. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends in Cognitive Sciences* 16:262–268.
- Fromkin V, Rodman R. 2013. *An Introduction to Language*, 10th ed. New York: Wadsworth Publishing Company.
- Gardner H. 1974. *The Shattered Mind*. New York: Vintage Books.
- Gardner RA, Gardner B. 1969. Teaching sign language to a chimpanzee. *Science* 165:664–672.

Capítulo 20

- Gazzaniga MS. 1970. *The Bisected Brain*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. *Scientific American* 241:180–199.
- Geschwind N, Levitsky W. 1968. Human-brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186–187.
- Graham SA, Fisher SE. 2013. Decoding the genetics of speech and language. *Current Opinion in Neurobiology* 23:43–51.
- Hobaiter C, Byrne RW. 2014. The meanings of chimpanzee gestures. *Current Biology* 24:1596–1600.
- Kuhl PK. 2004. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nature Reviews Neuroscience* 5:831–843.
- Kuhl PK. 2010. Brain mechanisms in early language acquisition. *Neuron* 67:713–727.
- Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M. 2000. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 54:1625–1633.
- Neville HJ, Bavelier D, Corina D, Rauschecker J, Karni A, Lalwani A, Braun A, Clark V, Jezzard P, Turner R. 1998. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: biological constraints and effects of experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95:922–929.
- Ojemann G, Mateer C. 1979. Human language cortex: localization of memory, syntax, and sequential motor-phoneme identification systems. *Science* 205:1401–1403.
- Patterson FG. 1978. The gestures of a gorilla: language acquisition in another pongid. *Brain and Language* 5:56–71.
- Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man*. New York: Macmillan.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintum M, Raichle ME. 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331:585–589.
- Pinker S. 1994. *The Language Instinct*. New York: Morrow.
- Posner MI, Raichle M. 1994. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.
- Rasmussen T, Milner B. 1977. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of New York Academy of Sciences* 299:355–369.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber M, Dold G, Hallett M. 1996. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380:526–528.
- Saffran EM. 2000. Aphasia and the relationship of language and brain. *Seminars in Neurology* 20:409–418.
- Saffran JR, Aslin RN, Newport EL. 1996. Statistical learning by 8-month-old infants. *Science* 274:1926–1928.
- Saygin AP, Dick F, Wilson SW, Dronkers NF, Bates E. 2003. Neural resources for processing language and environmental sounds: evidence from aphasia. *Brain* 126:928–945.
- Scott SK, Johnsrude IS. 2002. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences* 26:100–107.
- Sperry RW. 1964. The great cerebral commissure. *Scientific American* 210:42–52.
- Spreer J, Arnold S, Quiske A, Wohlfarth R, Ziyeh S, Altenmüller D, Herpers M, Kassubek J, Klich J, Steinhoff BJ, Honegger J, Schulze-Bonhage A, Schumacher M. 2002. Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 44:467–474.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. 2005. *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews Neuroscience* 6:131–138.
- Wada JA, Clarke R, Hamm A. 1975. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adults and 100 infant brains. *Archaeological Neurology* 32:239–246.
- Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. 2002. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain* 125:452–464.
- Wernicke C. 1874/1977. Der aphasische symptomkomplex: eine psychologische studie auf anatomischer basis, trans. Eggert GH. In *Wernicke's Works on Aphasia: A Sourcebook and Review*. The Hague: Mouton, 1977. Originally published in 1874.

Capítulo 21

- Addis DR, Wong AT, Schacter DL. 2007. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 45:1363–1377.
- Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S. 2004. Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology* 14:212–217.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 33:1–21.
- Borji A, Itti L. 2013. State-of-the-art in visual attention modeling. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 35:185–207.
- Brefczynski JA, DeYoe EA. 1999. A physiological correlate of the “spotlight” of visual attention. *Nature Neuroscience* 2:370–374.

- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124:1–38.
- Chalmers DJ. 1995. Facing up to the problem of consciousness. *Journal of Consciousness Studies* 2:200–219.
- Cohen MA, Dennett DC. 2011. Consciousness cannot be separated from function. *Trends in Cognitive Science* 15:358–364.
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. 1990. Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science* 248:1556–1559.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. 1997. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 386:608–611.
- Crick R. 1994. *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Scribner's.
- Crick F, Koch C, Kreiman G, Fried I. 2004. Consciousness and neurosurgery. *Neurosurgery* 55:273–282.
- Fried F, MacDonald KA, Wilson CL. 1997. Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron* 18:753–765.
- Itti L, Koch C. 2001. Computational modeling of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience* 2:194–203.
- Koch C, Greenfield S. 2007. How does consciousness happen? *Scientific American* 297:76–83.
- Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. 2014. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy & Behavior* 37:32–35.
- Kreiman G, Koch C, Fried I. 2000. Imagery neurons in the human brain. *Nature* 408:357–361.
- Mesulam MM. 1999. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 1387:1325–1346.
- Miller EK, Buschman TJ. 2013. Cortical circuits for the control of attention. *Current Opinion in Neurobiology* 23:216–222.
- Moore T, Armstrong KM. 2003. Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature* 421:370–373.
- Moore T, Fallah M. 2001. Control of eye movements and spatial attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98:1273–1276.
- Moran J, Desimone R. 1985. Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229:782–784.
- Noudoost B, Chang MH, Steimetz NA, Moore T. 2010. Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology* 20:183–190.
- Olfson M. 2004. New options in the pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Managed Care* 10(4)(Suppl):S117–S124.
- Pessoa L, Ungerleider LG. 2004. Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Progress in Brain Research* 144:171–182.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintum M, Raichle ME. 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331:585–589.
- Posner MI, Petersen SE. 1990. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 13:25–42.
- Posner MI, Raichle M. 1994. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.
- Posner MI, Snyder CRR, Davidson BJ. 1980. Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology General* 109:160–174.
- Ptak R. 2012. The frontoparietal attention network of the brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist* 18:502–515.
- Raichle ME, Snyder AZ. 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083–1090.
- Rees G, Kreiman G, Koch C. 2002. Neural correlates of consciousness in humans. 2002. *Nature Reviews Neuroscience* 3:261–270.
- Sheinberg DL, Logothetis NK. 1997. The role of temporal cortical areas in perceptual organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94:3408–3413.
- Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends in Cognitive Science* 8:223–230.
- Tong F, Nakayama K, Vaughn JT, Kanwisher N. 1998. Binocular rivalry and visual awareness in human extrastriate cortex. *Neuron* 21:753–759.
- Treue S. 2003. Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Current Opinion in Neurobiology* 13:428–432.
- Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. *Scientific American* 246:124–135.

Capítulo 22

- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Andreasen NC. 1984. *The Broken Brain*. New York: Harper Collins.
- Andreasen NC. 2004. *Brave New Brain: Conquering Mental Illness in the Era of the Genome*. New York: Oxford University Press.

- Barondes SH. 1993. *Molecules and Mental Illness*. New York: W.H. Freeman.
- Cade JFJ. 1949. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia* 36:349–352.
- Callicott JH. 2003. An expanded role for functional neuroimaging in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology* 13:256–260.
- Charney DS, Nestler EJ, eds. 2009. *Neurobiology of Mental Illness*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. 2004. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nature Neuroscience* 7:575–580.
- Davidson RJ, Abercrombie H, Nitschke JB, Putnam K. 1999. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 9:228–234.
- Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, Fogel BS. 2003. *Neuropsychiatry: A Comprehensive Textbook* 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Freud S. 1920/1990. *Beyond the Pleasure Principle*. New York: Norton, 1990. Originally published in 1920.
- Gordon JA, Hen R. 2004. Genetic approaches to the study of anxiety. *Annual Review of Neuroscience* 27:193–222.
- Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis*. New York: W.H. Freeman.
- Harrison PJ, Weinberger DR. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10:40–68.
- Heuser I. 1998. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. Anna-Monika-Prize paper. *Pharmacopsychiatry* 31:10–13.
- Holtzheimer PE, Mayberg HS. 2011. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annual Review of Neuroscience* 34:289–307.
- Insel TR. 2012. Next generation treatments for psychiatric disorders. *Science Translational Medicine* 4:1–9.
- Lewis DA, Levitt P. 2002. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 25:409–432.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ. 1997. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277:1659–1662.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience* 20:9104–9110.
- Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. 1998. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Archives General Psychiatry* 55:715–720.
- Mayberg HS. 2009. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of Clinical Investigation* 119:717–725.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651–660.
- McCarthy SE, McCombie WR, Corvin A. 2014. Unlocking the treasure trove: from genes to schizophrenia biology. *Schizophrenia Bulletin* 40:492–496.
- Moghaddam B, Wolf ME, eds. 2003. Glutamate and disorders of cognition and motivation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003:1–484.
- Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. 1999. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98:427–436.
- Morris BJ, Cochran SM, Pratt JA. 2005. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Current Opinion in Pharmacology* 5:101–106.
- Nemeroff CB. 1998. The neurobiology of depression. *Scientific American* 278(6):42–49.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805–809.
- Satcher D. 1999. *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. Washington, DC: US Government Printing Office.
- Seeman P. 1980. Brain dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 32:229–313.
- Slater E, Meyer A. 1959. Contributions to a pathology of the musicians. *Confinia Psychiatrica* 2:65–94.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. 2001. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98:11650–11655.
- Winterer G, Weinberger DR. 2004. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 27:683–690.
- Wong ML, Licinio J. 2001. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience* 2:343–351.
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH,

Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KR, Caron MG. 2005. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 45:11–16.

Capítulo 23

Altman J, Das GD. 1965.

Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology* 124:319–335.

Ballice-Gordon RJ, Lichtman JW. 1994. Long-term synapse loss induced by focal blockade of postsynaptic receptors. *Nature* 372:519–524.

Bear MF. 2003. Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358:649–655.

Bear MF, Huber KM, Warren ST. 2004. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neurosciences* 27:370–377.

Bear MF, Kleinschmidt A, Gu Q, Singer W. 1990. Disruption of experience-dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of an NMDA receptor antagonist. *Journal of Neuroscience* 10:909–925.

Bear MF, Singer W. 1986. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature* 320:172–176.

Bourgeois J, Rakic P. 1993. Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *Journal of Neuroscience* 13:2801–2820.

Cooke SF, Bear MF. 2014. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 369:20130284.

Dehay C, Kennedy H. 2007.

Cell-cycle control and cortical development. *National Review of Neuroscience* 8(6):438–450.

Dudek SM, Bear MF. 1989. A biochemical correlate of the critical period for synaptic modification in the visual cortex. *Science* 246:673–675.

Espinosa JS, Styker MP. 2012. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron* 75:230–249.

Fish JL, Dehay C, Kennedy H, Huttner WB. 2008. Making bigger brains—the evolution of neural-progenitor-cell division. *Journal of Cell Science* 121(Pt 17): 2783–2793.

Fixsen W, Sternberg P, Ellis H, Horvitz R. 1985. Genes that affect cell fates during the development of *Caenorhabditis elegans*. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 50:99–104.

Ghosh A, Carnahan J, Greenberg M. 1994. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 263:1618–1623.

Goda Y, Davis GW. 2003. Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron* 40:243–264.

Goldberg JL, Barres BA. 2000. Nogo in nerve regeneration. *Nature* 403:369–370.

Hamasaki T, Leingartner A, Ringstedt T, O’Leary DD. 2004. EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. *Neuron* 43(3):359–372.

Harris WC, Holt CE. 1999. Slit, the midline repellent. *Nature* 398:462–463.

Hebb DO. 1949. *Organization of Behavior*. New York: Wiley.

Heynen AJ, Yoon BJ, Liu CH, Chung HJ, Hugarir RL, Bear MF. 2003. Molecular mechanism for loss of visual responsiveness following

brief monocular deprivation.

Nature Neuroscience 6:854–862.

Honda T, Tabata H, Nakajima K. 2003. Cellular and molecular mechanisms of neuronal migration in neocortical development. *Seminars in Cellular and Developmental Biology* 14:169–174.

Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S. 1999. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98:39–55.

Katz LC, Crowley JC. 2002. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience* 3(1):34–42.

Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. 2004. Functional significance of adult neurogenesis. *Current Opinion in Neurobiology* 14:186–191.

Kennedy T, Serafini T, Torre JDL, Tessier-Lavigne M. 1994. Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. *Cell* 78:425–435.

Law MI, Constantine-Paton M. 1981. Anatomy and physiology of experimentally produced striped tecta. *Journal of Neuroscience* 1:741–759.

LeVay S, Stryker MP, Shatz CJ. 1978. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat’s visual cortex: a quantitative study. *Journal of Comparative Neurology* 179:223–244.

Levi-Montalcini R, Cohen S. 1960. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 85:324–341.

Liao D, Zhang X, O’Brien R, Ehlers MD, Hugarir RL. 1999. Regulation of morphological postsynaptic silent synapses in

- developing hippocampal neurons. *Nature Neuroscience* 2:37–43.
- McConnel SK. 1995. Constructing the cerebral cortex: neurogenesis and fate determination. *Neuron* 15:761–768.
- McLaughlin T, O’Leary DDM. 2005. Molecular gradients and development of retinotopic maps. *Annual Review of Neuroscience* 28:327–355.
- Meister M, Wong R, Baylor D, Shatz C. 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science* 252:939–943.
- Mioche L, Singer W. 1989. Chronic recordings from single sites of kitten striate cortex during experience-dependent modifications of receptive-field properties. *Journal of Neurophysiology* 62:185–197.
- Mower GD. 1991. The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Developmental Brain Research* 58:151–158.
- Paton JA, Nottebohm FN. 1984. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science* 225:1046–1048.
- Price DJ, Jarman AP, Mason JO, Kind PC. 2011. *Building Brains: An Introduction to Neural Development*. Boston: Wiley-Blackwell.
- Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. 1980. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature* 284:264–265.
- Ross SE, Greenberg ME, Stiles CD. 2003. Basic helix-loop-helix factors in cortical development. *Neuron* 39:13–25.
- Schlagger BL, O’Leary DD. 1991. Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. *Science* 252:1556–1560.
- Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Boström E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisén J. 2013. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153:1219–1227.
- Sperry R. 1963. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 4:703–710.
- Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E. 2014. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *The New England Journal of Medicine* 370:1209–1219.
- Tessier-Lavigne M, Goodman CS. 1996. The molecular biology of axon guidance. *Science* 274:1123–1133.
- Walsh C, Cepko C. 1992. Widespread dispersion of neuronal clones across functional regions of the cerebral cortex. *Science* 255:434.
- Whitford KL, Pijkhuizen P, Polleux F, Ghosh A. 2002. Molecular control of cortical dendrite development. *Annual Review of Neuroscience* 25:127–149.
- Wiesel T. 1982. Postnatal development of the visual cortex and the influence of the environment. *Nature* 299:583–592.
- Wiesel TN, Hubel DH. 1963. Single cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology* 26:1003–1017.
- in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42:503–506.
- Cohen NJ, Eichenbaum H. 1993. *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Corkin S. 2002. What’s new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience* 3:153–160.
- Corkin S. 2013. *Permanent Present Tense: The Unforgettable Life of the Amnesic Patient H.M.* New York: Basic Books.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. 1996. Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral Cortex* 6:39–49.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. 1997. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 386:608–611.
- Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C. 1984. Stimulus selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience* 4:2051–2062.
- Doeller CF, Barry C, Burgess N. 2010. Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature* 463:657–661.
- Eichenbaum H. 2000. A cortical hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience* 1:41–50.
- Eichenbaum H. 2011. *The Cognitive Neuroscience of Memory*. New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H. 1999. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron* 23:209–226.
- Eichenbaum H, Fagan H, Mathews P, Cohen NJ. 1988. Hippocampal system dysfunction and odor discrimination learning in rats: impairment or facilitation depending on representational

Capítulo 24

- Baddeley A. 2003. Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4:829–839.
- Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. 2008. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery

- demands. *Behavioral Neuroscience* 102:331–339.
- Fried F, MacDonald KA, Wilson CL. 1997. Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron* 18:753–765.
- Fuster JM. 1973. Unit activity in prefrontal cortex during delayed response performance: neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology* 36:61–78.
- Fuster JM. 1995. *Memory in the Cerebral Cortex*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Gauthier I, Skularski P, Gore JC, Anderson AW. 2000. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature Neuroscience* 3:191–197.
- Gnadt JW, Andersen RA. 1988. Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental Brain Research* 70:216–220.
- Goldman-Rakic P. 1992. Working memory and the mind. *Scientific American* 267:111–117.
- Graff J, Joseph NF, Horn ME, Samiei A, Meng J, Seo J, Rei D, Bero AW, Phan TX, Wagner F, Holson E, Xu J, Sun J, Neve RL, Mach RH, Haggarty SJ, Tsai LH. 2014. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell* 156:261–276.
- Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM. 2000. Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage* 11:380–391.
- Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.
- Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM. 1999. Building neural representations of habits. *Science* 286:1745–1749.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. 2014. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157:163–186.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. 1996. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273:1399–1402.
- Lashley KS. 1929. *Brain Mechanisms and Intelligence*. Chicago: University of Chicago Press.
- Luria A. 1968. *The Mind of a Mnemonist*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Ma WJ, Husain M, Bays PM. 2014. Changing concepts of working memory. *Nature Neuroscience* 17:347–356.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O’Keefe J. 1998. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280:921–924.
- McKenzie S, Eichenbaum H. 2011. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron* 71:224–233.
- Mishkin M, Appenzeller T. 1987. The anatomy of memory. *Scientific American* 256:80–89.
- Morris RGM. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 11:47–60.
- Moser EI, Kropff E, Moser M. 2008. Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience* 31:69–89.
- Nadel L, Hardt O. 2011. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* 36:251–273.
- O’Keefe JA. 1979. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology* 51:78–109.
- O’Keefe JA, Nadel L. 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. London: Oxford University Press.
- Olton DS, Samuelson RJ. 1976. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology* 2:97–116.
- Passingham D, Sakai K. 2004. The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Current Opinion in Neurobiology* 14:163–168.
- Penfield W. 1958. *The Excitable Cortex in Conscious Man*. Liverpool: Liverpool University Press.
- Quiroga RQ, Kreiman G, Koch C, Fried I. 2008. Sparse but not “grandmother-cell” coding in the medial temporal lobe. *Trends in Cognitive Sciences* 12:87–91.
- Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I. 2005. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435:1102–1107.
- Ramirez S, Liu X, Lin P, Suh J, Pignatelli M, Redondo RL, Ryan TJ, Tonegawa S. 2013. Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 341:387–391.
- Scoville WB, Milner B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 20:11–21.
- Squire LR, Stark CEL, Clark RE. 2004. The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 27:279–306.
- Squire LR, Wixted JT. 2011. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience* 34:259–288.
- Wang S, Morris RGM. 2010. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annual Review of Psychology* 61:49–79.
- Wilson MA, McNaughton BL. 1993. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261:1055–1058.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. 1989. Lesions of perirhinal and parahippocampal

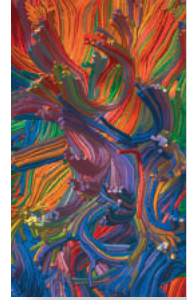
cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience* 9:4355–4370.

Capítulo 25

- Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, Dragunow M. 2002. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *Journal of Neuroscience* 22:9626–9634.
- Abraham WC, Robins A. 2005. Memory retention: the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends in Neuroscience* 28:73–78.
- Bailey CH, Kandel ER. 1993. Structural changes accompanying memory storage. *Annual Review of Neuroscience* 55:397–426.
- Bear MF. 1996. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93:13453–13459.
- Bear MF. 2003. Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358:649–655.
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience* 2:32–48.
- Blais BA, Cooper LN, Shouval H. 2000. Formation of direction selectivity in natural scene environments. *Neural Computation* 12:1057–1066.
- Blais BS, Intrator N, Shouval HZ, Cooper LN. 1998. Receptive field formation in natural scene environments: comparison of single-cell learning rules. *Neural Computation* 10:1797–1813.
- Bliss TVP, Collingridge GL. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31–39.
- Bredt DS, Nicoll RA. 2003. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 40:361–379.
- Cajal SR. 1894. The Croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 55:344–468.
- Carew TJ, Sahley CL. 1986. Invertebrate learning and memory: from behavior to molecules. *Annual Review of Neuroscience* 9:435–487.
- Castellucci VF, Kandel ER. 1974. A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 77:7492–7496.
- Chen WR, Lee S, Kato K, Spencer DD, Shepherd GM, Williamson A. 1996. Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93:8011–8015.
- Colledge M, Snyder EM, Crozier RA, Soderling JA, Jin Y, Langeberg LK, Lu H, Bear MF, Scott JD. 2003. Ubiquitination regulates PSD-95 degradation and AMPA receptor surface expression. *Neuron* 40:595–607.
- Cooper LN, Bear MF. 2012. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory and experiment. *Nature Reviews Neuroscience* 13:798–810.
- Davis HP, Squire LR. Protein synthesis and memory. 1984. *Psychological Bulletin* 96:518–559.
- Dudai Y, Jan YN, Byers D, Quinn WG, Benzer S. 1976. Dunce, a mutant of *Drosophila* deficient in learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 73:1684–1688.
- Dudek SM, Bear MF. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 89:4363–4367.
- Hofer SB, Bonhoeffer T. 2010. Dendritic spines: the stuff that memories are made of? *Current Biology* 20:R157–R159.
- Ito M. 1982. Experimental verification of Marr-Albus' plasticity assumption for the cerebellum. *Acta Biology* 33:189–199.
- Kandel ER. 1970. Nerve cells and behavior. *Scientific American* 223:57–67.
- Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030–1038.
- Kandel ER. 2006. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*. New York: Norton.
- Kessels HW, Malinow R. 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61:340–350.
- Kirkwood A, Bear MF. 1994. Homosynaptic long-term depression in the visual cortex. *Journal of Neuroscience* 14:3404–3412.
- Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996;381:526–528.
- Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge, MA: University Press.
- Leopold DA, Bondar IV, Giese MA. 2006. Norm-based face encoding by single neurons in the monkey inferotemporal cortex. *Nature* 442:572–575.
- Levy WB, Steward O. 1983. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 8:791–797.
- Linden DJ, Connor JA. 1993. Cellular mechanisms of long-term

- depression in the cerebellum. *Current Opinion in Neurobiology* 3:401–406.
- Lisman JE, Fallon JR. 1999. What maintains memories? *Science* 283:339–340.
- Lisman J, Schulman H, Cline H. 2002. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nature Reviews Neuroscience* 3:175–190.
- Lynch G, Baudry M. 1984. The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. *Science* 224(4653):1057–1063.
- Malenka RC, Bear MF. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44:5–21.
- Malinow R. 2003. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358:707–714.
- Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B. 1997. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275:213–215.
- Marr D. 1969. A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology* 202:437–470.
- Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. 1986. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319:774–776.
- Quinlan EM, Olstein DH, Bear MF. 1999. Bidirectional, experience-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition in the rat visual cortex during postnatal development. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96:12876–12880.
- Quinlan EM, Philpot BD, Huganir RL, Bear MF. 1999. Rapid, experience-dependent expression of synaptic NMDA receptors in visual cortex in vivo. *Nature Neuroscience* 2:352–357.
- Roberts AC, Glanzman DL. 2003. Learning in *Aplysia*: looking at synaptic plasticity from both sides. *Trends in Neurosciences* 26:662–670.
- Rolls ET, Baylis GC, Hasselmo ME, Nalwa V. 1989. The effect of learning on the face selective responses of neurons in the cortex in the superior temporal sulcus of the monkey. *Experimental Brain Research* 76:153–164.
- Schwartz JH. 1993. Cognitive kinases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90:8310–8313.
- Shouval H, Intrator N, Cooper LN. 1997. BCM network develops orientation selectivity and ocular dominance in natural scene environment. *Vision Research* 37:3339–3342.
- Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. 1992. Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257:206–211.
- Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. 1992. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257:201–206.
- Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. 1999. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401:63–69.
- Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: Macmillan.
- Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. 1996. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87:1327–1338.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. 2006. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093–1097.
- Yin JC, Tully T. 1996. CREB and the formation of long-term memory. *Current Opinion in Neurobiology* 6:264–268.

ÍNDICE



Nota: os números de páginas em *itálico* referem-se a figuras, aqueles seguidos por *q* e *t*, a quadros e tabelas, respectivamente.

A

A Expressão das Emoções no Homem e nos Animais (Darwin), 616
A organização do comportamento (Hebb), 836
 A1. Ver Córtex auditivo primário (A1)
 Abducente, nervo, 246, 247
 Ablação
 do córtex auditivo, 402-403
 método para ablação experimental, 10
 Ablação experimental, método de, 10
 Absorção da luz, 296, 296
 Acasalamento, estratégias de, sexo e, 590
 Aceleração angular, 407
 Acessório, sistema olfatório, 279*q*
 Acetilcolina (ACh), 49, 121, 121*t*, 122
 acoplamento excitação-contração e, 467
 ATP e, 160
 células ciliadas e, 388
 ChAT e, 50, 154-156
 ciclo de vida da, 155
 como neurotransmissor com receptor
 acoplado à proteína G, 170*t*
 Loewi e, 111*q*
 miastenia grave e, 464*q*
 na função neurovegetativa, 537
 na gustação, 270
 na junção neuromuscular, 130
 no adormecer, 668
 PEPS e, 459
 prosencéfalo e, 545, 545-546
 síntese e degradação da, 156
 sistema colinérgico e, 144
 sistema modulatório difuso e, 539
 sono e, 666, 667
 transporte da, 154
 tronco encefálico e, 545, 545-546
 Acetilcolinesterase (AChE), 130, 156, 464*q*
 ACh. Ver Acetilcolina (ACh)
 AChE. Ver Acetilcolinesterase (AChE)
 AChRs. Ver Colinérgicos, receptores (AChRs)
 Acidente vascular encefálico, 19*t*, 20
 afasia de condução e, 705
 amnésia a partir de, 829
 córtex motor e, 488
 estradiol e, 610
 modelo de Wernicke-Geschwind e, 703
 síndrome da negligência e, 738, 738*q*
 Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), 641
 Ácido acetilsalicílico, para hiperplasia, 540
 Ácido araquidônico, 602
 Ácido desoxirribonucleico (DNA), 29
 ácido fólico e, 194
 ASD e, 803*q*
 Cre e, 50*q*-51*q*
 genoma e, 32
 obesidade e, 555

sexo e, 581-583
 Ácido gama-aminobutírico (GABA), 121, 121*t*, 122, 159-160
 a partir do glutamato, 159, 159
 ATP e, 160
 como neurotransmissor com receptor
 acoplado à proteína G, 170*t*
 estradiol e, 608
 mutações, epilepsia e, 656
 núcleo pulvinar e, 735
 núcleo supraquiasmático e, 679
 para a gustação, 270
 receptores do, 151*t*
 sinapses tipo II de Gray e, 138
 sistema GABAérgico e, 145
 SNC e, 167
 transtornos da ansiedade e, 761
 Acinesia, 501
 Acomodação do cristalino, 301, 301-302
 Acoplamento excitação-contração, 464-468, 465
 Acromatopsia, 316*q*, 359-360
 ACTH. Ver Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
 Actina, 39, 467
 Acuidade visual, 304
 Adams, Raymond, 792*q*, 793*q*
 Adaptação
 à luz, 316-319, 318, 319
 dos termorreceptores, 450, 450
 e comportamento, 112
 olfatória, 282
 sono e, 663, 664
 Adaptação à claridade, 316-319, 318, 319
 Adaptação ao escuro, 316-318
 Addison, doença de, 530
 Addison, Thomas, 530
 Adenilato-ciclase, 139, 172, 173, 175
 Adeno-hipófise, 528-531, 528*t*
 Adenosina, difosfato de (ADP), 38
 Adenosina, promoção do sono e, 671-672
 Adenosina, trifosfato de (ATP), 63
 acoplamento excitação-contração e, 468
 adenilato-ciclase e, 139
 bomba sódio-potássio e, 71
 células ciliares e, 386
 como receptor acoplado à proteína G, 170*t*
 doença de Parkinson e, 502*q*
 hiperplasia e, 439
 miosina e, 467
 mitocôndria e, 38, 38
 neurotransmissores e, 160
 nociceptores e, 438
 receptores do, 151*t*
 receptores purinérgicos do, 164
 sabor amargo e, 270, 274
 sabor doce e, 270
 transporte axoplasmático e, 44, 44
 umami e, 270
 Adiposidade, 553

Adkins, Janet, 78*q*
 Adolphs, Ralph, 632
 ADP. Ver Adenosina, difosfato de (ADP)
 Adrenalina, 121*t*, 157, 158, 537, 538
 Afasia, 694-695
 bilíngues e, 705
 e o modelo de Wernicke-Geschwind, 701-704, 702, 703, 704
 linguagem e, 697-705
 surdos e, 705
 tipos de, 697*t*
 Afasia com anomia, 697*t*
 Afasia de área motora transcortical, 697*t*
 Afasia de área sensorial transcortical, 697*t*
 Afasia de Broca, 697*t*, 699-700
 Afasia de condução, 697*t*, 704-705
 Afasia de Wernicke, 697*t*, 700-701
 Afasia global, 697*t*, 705
 Aferente axonal, 185
 axônios aferentes primários, 422-423, 423, 442-443
 dor e, 446
 para o sabor, 269
 AFP2. Ver Área seletiva para faces – porção anterior 2 (AFP2)
 2-AG. Ver Araquidonoilglicerol (2-AG)
 Agnosia, 437
 Agonistas de receptores, 132, 149-150
 Agorafobia, 756*t*, 757, 758*q*
 Agramatismo, 699
 Agressão, 635-642
 amígdala e, 635-636
 ATV e, 639
 componentes neurais da, 638-640, 640
 hipotálamo e, 638-639
 mesencéfalo e, 639-640
 serotonina e, 640-641
 sonhos e, 665
 substância cinzenta periaquedutal e, 640
 Agressão afetiva, 636, 639, 639
 Agressão predatória, 636, 639, 639
 Agrina, 801, 802
 AgRP. Ver Peptídeo relacionado ao gene cutia (AgRP)
 Água
 bicamada fosfolipídica e, 59
 como solvente polar, 57-59, 58
 sabor da, 268*q*
 Aguayo, Albert, 800*f*
 Alça motora, 498-499, 499, 514-515, 515
 Álcool, e dependência química, 20
 Alcoolismo
 amnésia e, 829
 síndrome de Korsakoff pelo, 845*q*
 Alerta
 nas teorias dimensionais da emoção, 627
 no ciclo de resposta sexual, 587-588
 Alma, Descartes e, 7
 Altman, Joseph, 787*q*
 Alucinógenos, 546, 742

- Alvarez, Francisco, 472*q*
 Alzheimer, A., 40*q*
 Alzheimer, doença de, 19, 19*t*
 citoesqueleto e, 39, 40*q*-41*q*
 complexo prosencefálico basal e, 545
 morte celular programada e, 804
 neurônios na, 41*q*
 terapia de reposição com estrogênio e, 610
 Amargo
 ATP e, 270
 de venenos, 267
 transdução de, 273, 274
 Amido, gosto de, 268*q*
 Amígdala, 226, 235, 235
 agressão e, 635-636
 anatomia, 631, 631-632
 eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e, 760, 760-761, 761
 medo e, 626, 630-635
 memória e, 633-635, 635, 845
 para a emoção inconsciente, 619, 621
 Amigdalectomia, 636
 Amiloide, doença de Alzheimer e, 41*q*
 Aminoácidos, 120, 144
 como neurotransmissores, 120, 121, 144, 159, 159-160
 mutações de, 96
 proteínas e, 163
 RNAm e, 32
 transporte axoplasmático e, 43
 Amnésia, 829-830, 830
 anterógrada, 829, 830, 841-843, 842, 845*q*
 diencefalo e, 845*q*
 doença de Parkinson e, 861-862, 862
 lobo temporal e, 841-843, 842
 modelo animal de, 843-844
 retrógrada, 829, 830, 845*q*, 854
 Amnésia anterógrada, 829, 830, 841-843, 842, 845*q*
 Amnésia dissociada, 829
 Amnésia global transitória, 830
 Amnésia retrógrada, 829, 830, 845*q*, 854
 Amor, encéfalo e, 594, 594-595
 Amostragem não coincidente com retardo (ANCR), 824, 833, 843-844
 AMPc. *Ver* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)
 Amperes, 64
 Amplificação
 amplificação de sinal por receptores acoplados a proteínas G, 175, 175
 amplificador coclear e, 386-388
 do som, 375-376, 386-388, 388
 Amplificação de sinal, por receptores acoplados a proteínas G, 175, 175
 Amplificador coclear, 386-388
 Amplitude
 da radiação eletromagnética, 295, 295
 do EEG, 647
 Ampola, 407, 407
 Amps. *Ver* Amperes
 Amputados, sensações no membro fantasma, 436
 AMS. *Ver* Área motora suplementar (AMS)
 Anabolismo, 553, 554
 Analgesia, 440*q*
 Anandamida, 161*q*
 ANCR. *Ver* Amostragem não coincidente com retardo (ANCR)
 Andersen, Per, 850*q*
 Androgênios, 584, 635
 Androgênios, insensibilidade aos, 602
 Anestesia, 102*q*
 Anestesia local, 102*q*
 Anestesia tóxica, 102*q*
 Anfetamina, 158, 546-547, 775
 CART, 557-558
 Angiotensina I, 527
 Angiotensina II, 527, 527
 Angiotensinogênio, 527
 Ângulo visual, 304, 304
 Animais
 córtex auditivo dos, 400*q*-401*q*
 linguagem nos, 688-690, 690
 na pesquisa em neurociências, 16-19, 18
 Aniston, Jennifer, 840
 Ânodos, 64
 Anomia, 699
 Anorexia, 556
 Anorexia nervosa, 571
 Ansiedade
 lobotomia frontal para a, 637*q*
 medo e, 758
 resposta ao estresse e, 758, 759
 sonhos e, 665
 Ansiolíticos, 158-159, 761-763
 Antagonistas de receptores, 130
 Anterior (referencial anatômico), 180
 Antibióticos, 388, 402*q*
 Anticonvulsivantes, 656
 Antidepressivos, 158-159, 669*q*, 768-769, 769
 Antidepressivos tricíclicos, 669*q*, 768
 Antígeno leucocitário humano (HLA), 669*q*
 Antígenos, 146
 Anti-histamínicos, 439, 442
 anti-inflamatórios não esteroidais, 440
 Anti-nogo, anticorpo (IN-1), 800*f*
 Aparelho de Golgi, 36, 37
 Apetite, 562-566
 maconha e, 563, 563*q*
 Ápice terminal, 269
 Aplysia, 870*q*-872*q*, 871, 888*q*
 APM. *Ver* Área pré-motora (APM)
 Apoptose, 804
 Aprendizado. *Ver* também Memória associativa, 837-838
 aversivo com odores, 276*q*
 hábitos, 861-862
 LTP em CA1 e, 887, 887
 memória e, 824
 não associativo, 827, 827
 prosencefalo e, 545
 receptores NMDA e, 887
 sinapses e, 43, 897
 sono e, 666
 Aprendizado associativo, 827-828
 Aprendizado de sabor aversivo, 276*q*
 Aprendizado e sono, 666
 Aprendizado não associativo, 827, 827
 Aqueduto cerebral, 200, 205*t*, 227, 227, 236, 238, 238
 Aquisição da linguagem, 690-691, 691, 692
 Aracnoide, membrana, 185, 186
 Aracnoide espinhal, 242
 Araquidonoilglicerol (2-AG), 161*q*
 Arborização dendrítica, 25*q*, 44, 49
 Arborização terminal, 42
 Arco reflexo de estiramento monossináptico, 470
 Área 1, 431, 492, 493
 Área 17, 333, 341, 791
 Área 2, 431, 492, 493
 Área 3, 492, 493, 791, 794
 Área 3b, 431, 431
 Área 4, 492, 492
 Área 5, 492
 Área 6, 492, 492, 494, 495, 498
 Área 7, 492, 493
 Área A1. *Ver* Córtex auditivo primário (A1)
 Área de Broca, 695, 702, 703, 704-705
 Área de lugar para-hipocampal (PPA), 361*q*
 Área de Wernicke, 695
 afasia de condução e, 704-705
 modelo de Wernicke-Geschwind e, 702
 Área extraestriatal, 361*q*
 Área fusiforme de faces (FFA), 361, 361*q*, 362, 362
 Área hipotalâmica lateral, 560-561
 Área IT, 360-362
 atenção e, 731
 campo receptivo e, 363
 memória visual e, 868, 868-869
 sinapses na, 886, 886
 Área LIP. *Ver* Córtex intraparietal lateral (área LIP)
 Área motora suplementar (AMS), 492, 493, 494-495
 doença de Huntington e, 504
 doença de Parkinson e, 501-502
 núcleo ventral lateral e, 500
 Área MT, 493
 campos receptivos e, 363
 MST e, 358-359
 Área occipital de faces (OFA), 361
 Área pré-motora (APM), 492, 493, 494-495, 496
 neurônios-espelho e, 496, 497
 Área pré-óptica, 585, 596-597
 Área seletiva para faces – porção anterior 2 (AFP2), 362
 Área tegmentar ventral (ATV), 543-544, 572*q*-573*q*
 agressão e, 639
 dopamina na, 569, 569*q*, 570, 607
 Área V1. *Ver* Córtex estriado (área V1)
 Área V4, 29-3, 731, 744
 campos receptivos na, atenção e, 733, 734
 Áreas motoras, 212, 224, 224
 Áreas sensoriais, do córtex cerebral, 224, 224
 Áreas sensoriais secundárias, 212
 Aristóteles, 5
 Aromatase, 584
 Arqueado, fascículo, 702, 704-705
 Arqueado, núcleo, 557
 Artéria basilar, 248, 248
 Artéria carótida interna, 248, 248
 Artéria cerebral anterior, 248, 248, 249, 249
 Artéria cerebral média, 248, 248, 249, 249
 Artéria cerebral posterior, 248, 248, 249, 249
 Artéria comunicante anterior, 248, 248
 Artéria comunicante posterior, 248, 248, 249
 Artérias carótidas, 248, 248
 Artérias cerebrales superiores, 248, 248
 Artérias vertebrais, 248, 248
 Articulações, propriocepção nas, 476-477
 Aserinsky, Eugene, 659
 Associativas, áreas do córtex, 214, 224, 224
 Astereognosia, 437
 Astigmatismo, 302*q*
 Aston-Jones, Gary, 543*q*
 Astrócitos, 49, 52, 76, 77, 786-788
 Atalho, para proteínas G, 171-172, 172

Ataque com ameaça, 639
 Ataque silencioso com mordida, 639
 Ataxia, 511
 Atenção, 719, 723-742, 725, 737
 área V4 e, 733, 734
 campos receptivos na área V4 e, 733, 734
 comportamento e, 725-728
 efeitos fisiológicos da, 728-733
 encéfalo e, 734-742
 experimentos com atenção seletiva, 730, 730
 experimentos derivados da atenção, 730, 730
 foco da, 728, 729
 lobo parietal e, 731, 731-733, 732
 rede frontoparietal da atenção, 740-742, 741
 sensibilidade visual e, 725-727, 726, 727
 tempo de reação e, 727-728, 728
 Atenção de baixo para cima, 725
 Atenção de cima para baixo (endógena), 725
 Atenção dividida, experimentos de, 730, 730
 Atenção endógena, 725
 Atenção exógena, 725
 Atenção seletiva, experimentos para, 730, 730
 Ativacional, efeito dos hormônios sexuais, 599
 Atonia, 659
 ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina (ATP)
 Atrofia, 463, 488q
 Atropina, 150, 538
 ATV. *Ver* Área tegmentar ventral (ATV)
 Aubertin, Simon Alexandre Ernest, 695
 Audição, 370
 Auditivo, sistema, 369-403
 A1 e, 374, 399, 399
 codificação no, 391-393
 distúrbios do, 402q
 estrutura do, 376-374, 374
 Ouvindo interno e, 374, 376, 377-388
 Ouvindo médio e, 373, 374-377, 375, 376
 perda auditiva e, 402q
 processos auditivos centrais do, 388-391
 sistema visual e, 374 som e, 370-372, 371
 localização do, 394-399
 tronco encefálico e, 389
 vias no, 389-391, 390
 Aura, 658
 Ausência, crises de, 657
 Autismo, 19t
 Autoconsciência, 14
 Autoestereogramas, 365, 365q
 Autoestimulação
 da área septal, 567, 567q
 e comportamento alimentar, 566-567, 567q
 Autoestimulação elétrica, para estudos do
 comportamento alimentar, 566-567, 567q
 Autorradiografia, 147, 345, 346
 Autorreceptores, 129-130
 Axel, Richard, 282
 Axiônicas, sinapses, 115, 116
 Axodendríticas, sinapses, 115, 116
 Axônio, 26
 aférentes axonais, 185
 dor e, 446
 para a gustação, 269
 axônios aférentes primários, 422-423, 423, 442-443
 axônios A β , 423, 426, 427, 428, 441
 axônios como fios, 56-57

axônios eferentes, 185
 axônios Ia, 469, 470, 472q, 474
 axônios Ib, 475-476
 axônios pioneiros, 797
 conjuntos de, 192t
 de neurônios, 26, 26, 39-44, 42, 56-57
 do nervo auditivo, células ciliadas e, 386, 386
 do SNC, não regeneração dos, 800q
 glia e, 49
 no rombencéfalo, 202
 orientação de, 797-801
 potencial de ação e, 104-105
 Axônio pioneiro, 797
 Axônios aférentes primários, 422-423, 423, 442-443
 Axônios A β , 423, 426, 427, 428, 441
 Axônios Ia, 469, 470, 472q, 474
 Axônios Ib, 475-476
 Azedo, sabor, 267
 serotonina e, 270
 transdução do, 272, 272-273

B

Babinski, Joseph, 488q
 Babinski, sinal de, 488q
 Bactérias, 131q
 Bainha de mielina, 49, 103, 104q
 células de Schwann e, 103
 Bal, Ramazan, 394q
 Balismo, 504
 Bamberg, Ernst, 86q
 Barbitúricos, 168
 Bard, Philip, 617-619, 618
 Barlow, Horace, 319
 Barreira hematoencefálica, 76, 537
 Barris, no córtex cerebral, 434q, 794
 Barry, Caswell, 851
 Bartels, Andreas, 594
 Bastonetes, fotorreceptores, 306-309, 307
 distribuição dos, 310-311, 311
 fototransdução nos, 312-315
 Bastonetes de Corti, 381, 382
 Baynes, Kathleen, 708-709
 BC. *Ver* Músculos bulbo cavernosos (BC)
 BDNF. *Ver* Fator neurotrófico derivado do
 encéfalo (BDNF)
 Behaviorismo, 753
 Bekoff, Anne, 572q
 Bell, Charles, 9, 15, 17, 184
 Benzer, Seymour, 888q
 Benzodiazepínicos, 168, 599, 761, 761-762, 762
 Berlioz, Hector, 765q
 Berry, Halle, 840, 840-841
 Berson, David, 678
 Betz, células de, 506
 Betz, Vladimir, 506
 Bexiga, 245
 sistema nervoso visceral e, 533
 Bicamada fosfolipídica
 canais de potássio e, 67-68
 corrente elétrica e, 65
 potencial de repouso da membrana e, 59, 60
 Bichler, Edyta, 472q
 Bienenstock, Elie, 880, 880q-881q
 Bilingues, afasia em, 705
 Bleuler, Eugen, 771
 Bloom, Floyd, 542q-543q

Boca, anatomia da, 267
 Bolhas, 347, 348, 353-354
 Bolhas, via das, 354-355, 355
 Bomba de cálcio, 71
 Bomba de sódio-potássio, 71, 72
 Bombas iônicas, 63, 70-72, 72, 154q
 Bonaparte, Napoleão, 279q
 Botão terminal. *Ver* Terminal axonal
 Botulismo, toxinas, 131q
 Bouillaud, Jean-Baptiste, 695
 Boutons en passant, 42, 43
 Boyden, Ed, 87q
 Bradicinesia, 501
 Bradicinina, 438, 439, 440
 Braille, 715q
 Brenner, Sidney, 211
 Broca, Paul, 10, 11, 695, 698q
 lobo frontal e, 15
 lobo límbico de, 622, 622
 neurocientistas clínicos e, 14
 Brodmann, Korbinian, 210, 210, 211-212
 Brown-Séquard, síndrome de, 445
 Buck, Linda, 282
 Bucy, Paul, 630-631, 637q
 Bulbo (medula oblongata), 200, 225, 225, 228, 228, 444
 medula espinhal e, 240, 240
 referência anatômica rostral para o, 239, 239
 substância branca e, 202
 Bulbo, porção mediana, secção transversal
 do, 240, 240
 Bulbo olfatório acessório, 279q
 Bulbos terminais de Krause, 417
 Bulimia nervosa, 571
 Bullinger, Katie, 472q
 Burgess, Neil, 851
 Byrne, Richard, 689

C

CA1, 874, 875, 875-879, 879, 882-884
 LTP em, aprendizado e, 887, 887
 CA3, 874
 Cabanis, Emanuel, 698q
 Cadeia de transporte de elétrons, 38
Caenorhabditis elegans, 211
 Cafeína, 671
 Caixa de ovos, modelo para o tráfego de
 receptores AMPA, 884-885, 885
 Cajal, Santiago y Ramón, 27, 27, 211, 872q
 Cálcio
 acoplamento excitação-contração
 e, 464-465
 adaptação à luz e, 318, 318
 cortisol e, 531q
 do RS, 465, 467
 LTD e, 884
 LTP e, 884
 proteínas-fosfatase e, 884
 receptores glutamatérgicos e, 877
 sabor do, 268q
 troponina e, 467
 Camada coniocelular do NGL, 340, 340, 345, 354-355, 355
 Camada de células ganglionares, na retina,
 305, 306
 Camada dos segmentos externos dos
 fotorreceptores na retina, 306, 306
 Camada I, 209
 Camada IV, NGL e, 809

ÍNDICE

- Camada IVB, 354-355, 355, 358
 Camada IVC, 345, 348, 349, 354-355, 355
 Camada nuclear interna, da retina, 305, 306
 Camada plexiforme interna, da retina, 305-306, 306
 Camada V, 506-507
 Camada VI, 786, 788
 Caminhando
 programas motores espinhais para
 caminhar, 478-481, 479
 sono, 661q
 CaMK. *Ver* Proteína-cinase dependente de cálcio-calmodulina (CaMK)
 Campbell, Alfred Walter, 492
 Campo de movimento, 510q
 Campo receptivo, centro do, 323
 Campo receptivo, periferia do, 323
 Campo receptivo centro-periferia, 323, 363
 Campo visual, 304, 304
 projeção retinofugal e, 335, 336
 retinotopia e, 342
 Campo visual binocular, 334, 335
 Campos oculares frontais (COF), 735, 735-736, 736
 Campos receptivos, 320-321, 321
 binoculares, 348
 bolhas e, 353-354
 células complexas e, 352-354, 353
 células simples e, 352-354, 353
 centro-periferia, 323, 363
 córtex estriado e, 348, 363
 de células bipolares, 321-323, 322
 de células ganglionares, 323-327
 de mecanorreceptores, 418
 de receptores somatossensoriais, 418, 418
 de S1, 432-433
 hierarquia dos, 363, 366
 na área V4, atenção e, 733, 734
 NGL e, 340-341
 retinotopia e, 342
 Campos receptivos binoculares, 348
 CAMs. *Ver* Moléculas de adesão celular (CAMs)
 Canais ativados por AMPA, 165-167, 166
 Canais ativados por glutamato, 165-167, 166, 814, 815
 Canais ativados por NMDA, 165-167, 166, 167
 Canais de potássio, 73-74, 74, 75
 ativados por voltagem, 97-98, 136
 bicamada fosfolipídica e, 67-68
 potencial de ação e, 88
 receptores glutamatérgicos e, 164
 Canais iônicos, 63, 63. *Ver também* canais específicos
 para o odor, 284q
 termorreceptores e, 449
 Canais iônicos ativados por aminoácidos, 164-169
 Canais iônicos ativados por GABA, 168-169
 Canais iônicos ativados por glicina, 168-169
 Canais iônicos dependentes de ligantes, 124-126, 126, 163-169, 165, 174-175
 AChRn como, 163-164, 164
 fixação de membrana (*patch clamp*) e, 132, 132
 Canais iônicos mecanossensíveis, 420, 421
 Canais semicirculares, 403, 403, 406-408, 407
 Canal, proteínas de, 62-63
 Canal ativado por AMPc, para o odor, 283-284
 Canal auditivo, 373, 373
 Canal de cálcio, 122-124, 136, 465, 465
 Canal de cálcio dependente de voltagem, 122-124, 136
 Canal de liberação de cálcio, 465, 465
 Canal de potássio dependente de voltagem, 97-98, 136
 Canal de sódio
 dendritos excitáveis e, 136
 dependentes de voltagem, 92-97, 93, 136, 464, 467
 despolarização e, 92, 94, 96
 filtro de seletividade e, 92, 94
 fotorreceptores do tipo bastonetes e, 315
 genes e, 96
 toxinas e, 96-97, 97
 Canal de sódio dependente de voltagem, 92-97, 93, 136, 464, 467
 Canal espinhal, 203, 227, 227, 240, 240, 242, 242
 Canal iônico com portão, 63
 Canalopatia, 96
 Canallrodopsina 2, 86q-87q, 87, 858
 Câncer de mama, 609-610
 Candolle, Augustin de, 675
Cannabis sativa, 161q
 Cannon, Walter, 617-619, 618, 891
 Cannon-Bard, teoria da emoção de, 617-619, 618
 Capacidade sináptica, 804-805, 805
 Capecchi, Mario, 33, 34q-35q
 Capsaicina, 440, 440q
 Cápsula, 192t, 198, 233, 235, 487
 Cápsula interna, 198, 233, 235, 487
 Carbonação, gustação, 268q
 Carboxila, grupo, 60
 Carga elétrica, na membrana celular, 68, 68
 Carlsson, Arvid, 543
 CART. *Ver* Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)
 Carter, Sue, 592q
 Cascatas de segundos mensageiros, 172-174, 173
 de receptores acoplados a proteínas G, 175, 175
 Catabolismo, 553, 554
 Cataplexia, 669q
 Catarata, 300, 300q
 Catecolaminas, 156, 156-158, 157, 547
 Cátions, 59
 Cátodos, 64
 Caton, Richard, 646
 Cauda equina, 425
 Caudado, núcleo, 233, 233, 235, 498, 499, 703
 Caudal (referencial anatômico), 180, 238, 238
 CB. *Ver* Receptor canabinoide (CB)
 CCK. *Ver* Colecistocinina (CCK)
 Cegueira para cores, 581
 Célula de lugar, 847-852, 848, 848-849, 852
 Célula ganglionar do tipo P, 325, 325, 326, 354-355, 355
 Célula simples, campo receptivo e, 352-354, 353
 Células amácrinas, 305, 305
 Células basais, 279
 Células bipolares, 304, 305, 321-323, 322
 Células ciliadas, 380-388, 381, 388
 antibióticos e, 388
 axônios do nervo auditivo e, 386, 386
 despolarização das, 385, 385
 gânglio espiral e, 386, 386
 potenciais de receptor das, 384, 384, 386
 transdução, 382-386
 Células ciliadas externas, 381
 amplificação do som por, 386-388, 388
 Células ciliadas internas, 381
 Células com oposição dupla, 354
 Células complexas, campo receptivo e, 352-354, 353
 Células de grade, 847-852, 852
 Células de Merkel, 420
 Células de Purkinje, 513, 542q-543q
 Células de suporte, olfatórias, 279
 Células endimárias, 52
 Células estreladas, no córtex estriado, 344
 Células ganglionares 304, 305
 campos receptivos centro-periferia e, 363
 campos receptivos das, 323-327
 fotorreceptores das, 327-328
 NGL e, 339, 339-340
 potenciais de ação nas, 319
 retinotopia e, 342
 Células ganglionares da retina
 intrinsecamente fotossensíveis (CGRif), 327-328, 328
 Células ganglionares de centro ON, 323-324
 seletividade de direção e, 352
 Células ganglionares do tipo M, 325, 325, 326, 354-355, 355
 Células ganglionares não M-e-não P, 325
 Células horizontais, 305, 305
 Células nervosas, 12-13
 Células piramidais, 46, 786-788
 células precursoras neurais e, 790, 790
 EEG e, 647, 648, 651q
 espinhos dendríticos nas, 608
 na camada V, 506-507
 na camada VI, 786
 no córtex estriado, 344, 344
 Células precursoras neurais, 786, 786, 788, 790, 790, 793
 células piramidais e, 790, 790
 Células-avós, 363
 Células-filhas, 785, 786
 Células-tronco, 756
 Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), 756
 Centro-OFF, célula ganglionar de, 323-324, 324
 seletividade de direção e, 352
 Ceratectomia fotorrefrativa (PRK), 302q
 Ceratotomia radial, 302q
 Cerebelo, 8, 183, 202, 225, 225, 511-516, 513
 alça motora através do, 514-515, 515
 estradiol no, 585
 Galeno e, 5-6
 hemisférios do, 513-514
 secção transversal do, 239, 239
 síndrome de Korsakoff e, 845q
 Cérebro, 8, 183
 dorsal, referencial anatômico para o, 229, 229
 Flourens e, 16
 Galeno e, 5-6
 lobos do, 8, 207, 207, 223, 223
 localização no, 16
 memória e, 6
 Cervicais, vértebras, 240, 241, 423-426, 424
 Cetamina, 777
 CGRif. *Ver* Células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis (CGRif)

- Chalmers, David, 742, 744q
 Charcot, Jean-Martin, 463q
 ChAT. *Ver* Colina acetiltransferase (ChAT)
 Cheiro. *Ver* Olfacção
Chlamydomonas reinhardtii, 86q-87q
 Cho, Z. H., 190q
 Choque insulínico, diabetes melito e, 565, 565q
 ChR2. *Ver* Canalrodopsina 2 (ChR2)
 Chun, Marvin, 360q
 Churchill, Winston, 765q
 Churchland, Patricia, 744q
 CIB. *Ver* Comitê Institucional de Bioética (CIB)
 Ciclo de Krebs, 38
 Ciclo do sono, 660-662, 662
 Ciclo estral, 587, 596-597, 608, 610
 Ciclo menstrual, 586
 Ciclotimia, 764
 Ciclooxygenase (COX), 602
 Cinase muscular específica (MuSK), 801
 Cinesina, 43-44
 Cinética, canais ativados por aminoácidos e, 164
 Cininogênio, nociceptores e, 438
 Cinólio, 403, 406
 Circulação porta hipotálamo-hipofisária, 528, 667
 Círculo de Willis, 248
 Cirelli, Chiara, 673
 Citoarquitectura
 de neurônios, 25
 do córtex estriado, 343, 344
 Citocinas
 hiperplasia e, 439
 sono e, 672
 Citocromo oxidase, 347, 348
 Citoesqueleto, 59
 doença de Alzheimer e, 39, 40q-41q
 microtúbulos do, 38-39, 39, 43, 44
 Citoplasma
 dos dendritos, 46
 membrana neuronal e, 38
 síntese proteica no, 29
 Citosol, 29, 57-59, 71
 acoplamento excitação-contração e, 465, 465
 DBH no, 158
 neurônios serotoninérgicos e, 159
 CLARITY, 187
 Clark, Brian, 472q
 Claustro, 745q
 Clioquinol, 830
 Clitóris, 587-588, 660
 Clorpromazina, 776, 779
Clostridium botulinum, 131q
 Clozapina, 776
 CNC. *Ver* Correlatos neurais da consciência (CNC)
 CNTNAP2, gene, 694
 CO. *Ver* Monóxido de carbono (CO)
 Cobain, Kurt, 765q
 Cocaína, 102q, 158, 547
 Cóclea, 373, 373, 375, 377, 377-388, 403
 Codificação neural, 350q-351q
 da gustação, 277-279
 Codificação temporal
 para o som, 394q
 para odores, 290, 290-291
 Código de lugar, 380
 Código de população, 507
 para gustação, 277-278
 para olfação, 287-288
 COF. *Ver* Campos oculares frontais (COF)
 Cognição
 déficits da, amnésia e, 829
 dimorfismo sexual da, 598, 598
 sono e, 663
 Cognição espontânea, 722
 Cohen, Stanley, 804
 Colaterais axonais, 39-40, 42
 Colaterais recorrentes, 40
 Colateral de Schaffer, 874
 Cole, Kenneth C., 92
 Colecistocinina (CCK), 121t, 564, 564
 Coleman, Douglas, 555
 Colículo inferior, 200, 230, 230, 238, 238, 389
 Colículo superior, 200, 230, 230, 238, 238, 499
 codificação distribuída pelo, 510q-511q
 tracto óptico e, 337, 337-338
 Colina acetiltransferase (ChAT), 50, 51, 154-156, 358q-359q
 Colinérgicos, neurônios, 154-156
 Colinérgicos, receptores (AChRs), 150, 150-151, 151t, 801, 805, 805.
Ver também Receptor colinérgico muscarínico (mAChR); Receptor colinérgico nicotínico (nAChR)
 Coloração de Golgi, 25-27, 26, 47q, 118q
 Coluna vertebral, 245
 Colunas de orientação, 349, 358
 Colunas dorsais, 203, 242, 243, 243, 428
 Colunas laterais, 203, 242, 242
 Colunas ventrais, 203, 242, 242
 Comissura lemniscal, 192t
 Comissuras, 706
 Comissurotomizados, estudos em, 706, 707, 707
 Comitê Institucional de Bioética (CIB), 17
 Competição binocular, 811-812, 812
 Complexo do prosencéfalo basal, 545
 Complexo pontomesencefalotegmentar, 545
 Comportamento. *Ver também*
 Comportamento motivado
 adaptações para, 12
 atenção e, 725-728
 frenologia e, 10
 gênero e, 580
 genética e, 603-606
 hormônios sexuais e, 599-603
 memória procedural para, 825
 sexo e, 587-595
 Comportamento alimentar
 apetite e, 562-566
 área hipotalâmica lateral e, 560-561
 autoestimulação elétrica no, 566-567, 567q
 colecistocinina e, 564, 564
 gordura corporal e, 554, 554-556
 hipotálamo e, 554-556, 557, 558
 insulina e, 564-565, 566
 recompensa e, 566-567
 reforço do, 566-567
 regulação de curto prazo do, 561-566, 562
 regulação de longa duração do, 553-561
 serotonina e, 571, 572
 transtornos alimentares e, 571
 Comportamento de ingestão de líquido, 573-575
 Comportamento motivado, 551-578. *Ver também* Comportamento alimentar
 dopamina e, 568-571, 569q
 hipotálamo e, 552-553, 576t
 homeostasia e, 552-553
 para ingerir líquidos, 573-575
 regulação da temperatura, 575-576
 Comprimento de onda
 da radiação eletromagnética, 295, 295
 visão em cores e, 316
 Comunicação. *Ver também* Linguagem
 no sistema nervoso, 523
 Concussão, amnésia por, 829
 Condicionamento, 827-828, 828
 Condicionamento clássico, 827, 828
 Condicionamento instrumental, 827-828
 Condições escotópicas, 309
 Condições fotópicas, 309
 Condução saltatória, mielina e, 103-104, 103q, 104
 Condutância, canais ativados por aminoácidos e, 165
 Condutância elétrica, 65
 potencial de ação e, 88-90, 89, 100, 100-104
 velocidade do, 101, 102q
 Cone de crescimento, 796, 796
 Cone de implantação axonal, 39, 41, 42, 85, 135
 Conectoma, 211, 212q-213q
 Cones, fotorreceptores, 306-309, 307
 distribuição dos, 310-311, 311
 fotopigmentos nos, 316, 316
 fototransdução nos, 315-319
 Conexinas, 111
 Conexões horizontais, do NGL, 345, 345
 Conexões radiais, do NGL, 345, 345
 Conéxons, 111
 Conjuntiva, 296, 297
 Conjunto de neurônios motores, 459, 460
 Connors, 113
 Consciência, 742-749
 CNC, 743-749, 745
 mecanismos neurais da, 744q-745q
 rivalidade binocular e, 743-748, 746, 747
 vigília e, 742
 visão e, 746-747, 748
 Consciência, o problema difícil da, 743
 Consciência, problemas fáceis da, 742
 Consciência interoceptiva, 619
 Consolidação da memória, 828, 828, 867891-897
 CaMK e, 892, 892-893
 engramas e, 853-857, 855
 modelos para a, 854-856, 855
 proteínas-quinase e, 892-893
 síntese proteica e, 893-897
 Consolidação da memória, modelo-padrão, 854-856, 855
 Consolidação sistêmica, 854
 Constante de comprimento, 134-135
 Constantine-Paton, Martha, 808q
 Contração muscular, 459-461, 460
 acoplamento excitação-contração e, 464, 468
 bases moleculares da, 466-468, 467
 modelo do deslizamento de filamentos da, 466, 466-467
 PEPS e, 472q-473q
 regeneração nervosa e, 472q-473q
 Contralateral, referencial anatômico, 182

- Contraste, aumento do, 429q
 Controle vocal, regiões de (VCR), 601q
 Convergência, 629q
 de nociceptores, 443
 de sinapses, 809-811
 nos sistemas de neurotransmissores, 176, 176-177
 Convulsivantes, 656
 Cooper, Leon, 880, 880q-881q
 Cooperatividade, 876
 Cope, Timothy C., 472q-473q
 Coquetel, efeito, 724
 Coração, 245
 sistema nervoso visceral e, 454
 Coreia, 503
 Cores, oposição de, nas células ganglionares, 325-327
 Cores, percepção de, 295, 308q-309q, 316, 316
 genética da, 316q
 Corkin, Suzanne, 841
 Cormack, Allan, 188
 Córnea, 296, 296, 299, 299-300, 300
 Corno de Ammon, 874
 Corno dorsal, 203, 426, 451
 Corno ventral, 203, 242, 242, 426
 neurônios motores alfa do, 469
 neurônios motores e, 459-460
 neurônios motores no, 459, 459-460
 Corpo caloso, 198, 226, 226, 229, 229, 233, 233, 235, 237, 706, 706
 dimorfismo sexual e, 597
 estradiol, 585
 Corpo celular, 26
 Corpos mamilares, 228, 235, 235, 845
 Corpúsculos de Meissner, 417, 417, 418, 419
 Correlatos neurais da consciência (CNC), 743-749, 745
 Corrente elétrica, 64
 bicamada fosfolipídica e, 65
 para dentro do neurônio, 85
 potencial de ação e, 88-90, 89
 Corrente ventral, 359-362, 868-869
 Corte-junção do RNA (*splicing*), 31-32
 Córtex auditivo, 237
 ablação do, 402-403
 de animais, 400q-401q
 lesões do, 402-403
 modelo de Wernicke-Geschwind e, 702
 tonotopia e, 380
 Córtex auditivo primário (A1), 374, 399, 399
 Córtex cerebral, 192t, 208, 208-214, 209, 214.
 Ver também estruturas e áreas específicas
 áreas associativas, 224, 224
 áreas motoras do, 224, 224
 áreas sensoriais do, 224, 224
 barris do, 434q, 794
 diferenciação do, 791-791, 795
 engramas no, 836, 868
 fatores de transcrição no, 791, 794
 grupos de dentro para fora, 789, 790
 mapa citoarquitetônico, 210, 210
 neurônios no, 106q
 plasticidade do, 435, 435-436
 ritmos encefálicos e, 655, 655
 sinapses do, plasticidade de, 814-818
 somatotopia no, 431-433, 433, 434
 substância branca do, 197-198
 visão e, 294
 Córtex cingulado anterior, 767, 768, 773
 Córtex da glândula suprarrenal, 528, 530
 Córtex entorrinal, 838
 Córtex estriado (área V1), 333
 aferências e eferências, 344-347, 345
 anatomia do, 341-347
 campos receptivos e, 348, 363
 células estreladas espinhosas no, 344
 células piramidais no, 344, 344
 citoarquitetura do, 343, 344
 dendritos apicais no, 344
 fisiologia do, 347-356
 laminação do, 343-344, 344
 modelo de Wernicke-Geschwind e, 702
 NGL e, segregação sináptica e, 808-809, 808q, 809
 pia-máter e, 344
 retinotopia e, 342-343, 343
 Córtex gustatório primário, 276
 Córtex intraparietal lateral (área LIP), 737
 mapas de prioridade no, 736, 737-740, 739, 740
 memória de trabalho e, 833-835, 835
 Córtex motor, 486, 488, 492-493
 Córtex motor primário (M1), 492, 505-510, 507
 Córtex parietal posterior, 430, 431, 437-438, 492, 493-494
 Córtex pré-frontal, 429, 493-494
 medial, tristeza e, 626
 na memória de trabalho, 831, 831-833, 833
 síndrome da negligência e, 738q
 Córtex pré-frontal medial, tristeza e, 626
 Córtex somatossensorial, 430-437, 431
 lactação e, 606-607, 607
 órgãos reprodutivos e, 588
 Córtex somatossensorial primário (S1), 428, 431, 431-432
 campos receptivos do, 432-433
 MEG e, 650q-651q
 Córtex visual, 211-212, 237
 engramas no, 868
 NGL e, 341
 núcleo ventral posterior e, 794
 Córtex visual primário, 333, 341, 342
 NGL e, 341
 vasculatura superficial do, 350, 350q
 Corti, órgão de, 377, 377, 380-382, 381
 Corticotrofina. *Ver* Hormônio
 adrenocorticotrófico (ACTH)
 Cortisol, 528, 529-531, 531q
 Cotransmissores, 153, 160
 COX. *Ver* Cicloxygenase (COX)
 Cre, 50q-51q
 CREB. *Ver* Proteína ligante do elemento
 responsivo ao AMPc (CREB)
 CRH. *Ver* Hormônio liberador de
 corticotrofina (CRH)
 Crick, Francis, 744q-745q
 Crise parcial, 655, 657-658
 Crises convulsivas
 amnésia global transitória devido a, 830
 generalizadas na epilepsia, com crises
 febris, 96
 na epilepsia, EEG para, 655-658, 657
 Crises generalizadas, 655
 Crista neural, 193, 194
 Cristalino, 298, 299, 301, 301-302
 Cristas mitocondriais, 36
 Cromossomos, 581, 581-583
 Cuatrecasas, Pedro, 152q
 Cúpula, 403
 Cúpula, 407, 407
 Curare, 130-131, 150
 Cushing, doença de, 530-531
- D**
 DA. *Ver* Dopamina (DA)
 DAG. *Ver* Diacilglicerol (DAG)
 Dale, Henry, 144, 148
 Damasio, Antonio, 625q, 628, 629q, 632
 Damasio, Hanna, 625q
 Darwin, Charles, 11, 616, 616-617, 626, 627
 Das, Gopal, 787q
 DBH. *Ver* Dopamina β -hidroxilase (DBH)
 De *humani corporis* (Vesalius), 6
 Decaimento gracioso, 870
 Decussação, 202, 202, 333-334, 444, 487
 Decussação piramidal, 202, 202, 487
 Degeneração macular, 300q
 Degeneração Walleriana, 43
 Dehaene-Lambertz, Ghislaine, 691
 Deisseroth, Karl, 87q
Déjà vu, 658
 Delta, ritmos, 651, 668
 Demência, 19, 19t, 503. *Ver também* Doença
 de Alzheimer
 Dement, William, 659
 Dendrícos, cabos, 133-135, 135
 Dendritos
 de neurônios, 26, 26-27, 44-46
 classificação por, 46-48
 potencial de ação e, 104-105
 sinapses de, 44-46, 46, 115-117
 integração de, 134-136
 Dendritos apicais, 209, 344
 Dendritos excitáveis, 136
 Dendrodendríticas, sinapses, 117
 Denk, Winfried, 212q-213q
 Densidade pós-sináptica, 115
 Dependência química
 a drogas, 20, 572q-573q
 dopamina, 569q
 Depressão, 19-20, 19t, 763-771, 765q, 772q.
 Ver também Depressão de longa
 duração (LTD)
 com distúrbios alimentares, 571
 lobotomia frontal para a, 637q
 Depressão de longa duração (LTD), 881-888
 cálcio e, 884
 em CA1 hipocampal, 882-884
 escalonamento sináptico e, 891
 memória e, 886-889
 no hipocampo, 882
 receptores glutamatérgicos e, 884-885
 receptores NMDA e, 882-884
 transmissão sináptica e, 881
 Depressão maior, 763-764
 Dermátomos, 424, 425, 426, 426q
 Derme, 416, 417
 Descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), 159
 Descartes, René, 7, 7, 752
 Descendentes, vias de regulação da dor,
 446-447, 447
 Desfosforilação, 174, 174
 Desgosto, 626, 627, 628, 632
 Deslocamento da retina, 300q
 Despolarização
 cabos dendrícos e, 134, 135
 canais de potássio dependentes de
 voltagem e, 98

canais iônicos mecanossensíveis e, 420
 canal de sódio e, 92, 94, 96
 de células ciliadas, 385, 385
 de túbulos T, acoplamento
 excitação-contração e, 467
 do potencial de ação, 84, 85
 gerador de potencial e, 83-84
 neurotransmissores e, 148
 potencial de membrana, 75, 75
 Dessensitização, 130
 Detecção de coincidência, 394q
 Diabetes insípido, 574
 Diabetes melito, 565, 565q
 Diacilglicerol (DAG), 173, 420
 Diazepam (Valium), 168, 761
 Dicromatas, 316q
 Diencefalo, 196, 205, 845q
 Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 546
 Diferenciação
 da medula espinhal, 203, 203-204
 de células, 789-790
 definição, 195
 do córtex cerebral, 791-792, 795
 do mesencefalo, 199, 199-200
 do prosencefalo, 196-199
 do rombencefalo, 200-203, 202
 do sexo, 583-584, 584
 membrana, 115
 Diferenciação celular, na
 neurogênese, 789-790
 Diferenciações de membrana, 115
 Difusão
 de íons, 64, 64
 de neurotransmissores, 130
 Dimorfismos sexuais, 595-599, 596
 da cognição, 598, 598
 do encéfalo, 597-598
 sistema nervoso central e, 596-598, 597
 Dineína, 44
 Dinorfina, 121t
 Dioptria, 299
 Direção, seletividade de, 351, 352
 Direção, vetor de, 508, 508
 Discinesia tardia, 779
 Discinesias, 503
 Discos de Merkel, 417, 417, 418, 420
 Discriminação de dois pontos, 420-422, 421
 Disfunção erétil, 588
 Dislexia, 693-694
 Dismétrico, movimento, 511
 Dispraxia verbal, 692, 692-694
 Dissinergia, 511
 Distância focal, 299
 Distrofina, 468q
 Divergência, 629q
 nos sistemas de neurotransmissores, 176, 176-177
 Divisão celular assimétrica, 785
 Divisão celular simétrica, 785
 Divisão entérica do sistema nervoso visceral, 535-537, 536
 Divisão simpática, do sistema nervoso visceral, 245, 245, 532, 532, 533-534, 534
 no ciclo de resposta sexual, 588
 DNA. Ver Ácido desoxirribonucleico (DNA)
 DNA *flxed* (flanqueado por sitios loxP), 50q-51q
 Doce, sabor, 267
 ATP e, 270
 transdução do, 273-274, 274
 Doeller, Christian, 851

Doença de Huntington, 502q-503q, 503, 503-504
 Doença de Lou Gehrig. Ver Esclerose lateral amiotrófica (ELA)
 Doença de Urbach-Wiethe, 632-633
 Dolan, Ray, 619
 Dominância ocular, alteração de, 810-811, 811
 Dominância ocular, colunas de, 350, 350q, 803, 808-809, 808q, 809
 campos receptivos binoculares e, 348
 em módulos corticais, 356-357, 357
 no NGL, 345-347, 346
 plasticidade das, 809
 visão binocular e, 809
 Donoghue, John, 509
 Dopa, 157-158
 Dopa descarboxilase, 157-158
 Dopamina (DA), 121t, 157
 ATP e, 160
 como neurotransmissor com receptor
 acoplado à proteína G, 170t
 comportamento motivado e, 568-571, 569q
 dependência química e, 596q
 doença de Parkinson e, 501-502
 dopa para, 158
 esquizofrenia e, 775, 775-777, 776
 estimulantes e, 547
 lactação e, 607
 mesencefalo e, 543-544
 motivação e, 568-571
 na ATV, 569, 569q, 570, 607
 sistema modulatório difuso e, 539
 substância *nigra* e, 543, 544
 Dopamina β -hidroxilase (DBH), 158
 Doppler, desvios de, 400q
 Dor, 438-448
 dor primária, 442, 442
 efeito placebo e, 448q
 insensibilidade congênita à, 438q
 limiar para a, 439
 referida, 443
 regulação da, 446-448
 secundária, 442, 442
 teoria do portão, 446, 447
 transdução da, 438-441
 via espinotalâmica para a, 444, 444-445
 via trigeminal para a, 445
 vias ascendentes da, 443-446, 445
 vias descendentes da, 446-447, 447
 Dor primária, 442, 442
 Dor referida, 443
 Dor secundária, 442, 442
 Dorsal, referencial anatômico, 180, 240
 para a medula espinhal, 240, 241
 para o cérebro, 229, 229
 para o encéfalo, 229, 229-230, 230
 para os nervos espinhais, 240, 241
 Doutrina neuronal, 27
 Dowling, John, 320
 Down, síndrome de, 602
 Downing, Paul, 361q
 Drayton, Michael, 765q
 Dronkers, Nina, 698q
 Du Bois-Reymond, Emil, 9
 Dualismo, 742
 Duchenne, distrofia muscular de, 468q, 581
 Ducto de Müller, 583-584, 603
 Dudai, Yadin, 888q
 Duplex, retina, 309
 Duplex, teoria para a localização do som, 396
 Dura-máter, 185, 186, 242

E

EBA. Ver Área extraestriatal
 EC. Ver Estímulo condicionado (EC)
 Eccles, John, 110, 461
 ECT. Ver Eletroconvulsoterapia (ECT)
 Ectoderme, 193
 EEG. Ver Eletrencefalograma (EEG)
 EEP. Ver Estimulação encefálica profunda (EEP)
 Eferentes, axônios, 185
 Efetores, 124-130, 170-176, 312
 Efrinas, 801
 Ehrlich, Paul, 754
 Einstein, Albert, 690
 Ejaculação, 588
 ELA. Ver Esclerose lateral amiotrófica (ELA)
 Elemento pré-sináptico, de sinapses químicas, 114
 Eletrencefalograma (EEG), 646, 646-658
 atividade sincrônica e, 647, 649
 células piramidais e, 647, 648, 651q
 do sono, 658-673, 662
 durante crises epiléticas, 655-658, 657
 normal, 652
 posições-padrão para a colocação de eletrodos, 648
 ritmos do, 650-653, 653
 Eletricidade, ions e, 64-66, 65
 Eletroconvulsoterapia (ECT), 768, 828, 856
 EM. Ver Esclerose múltipla (EM)
 Emaranhados neurofibrilares, 40q
 Emetropia, 302q, 303
 Emissão, 588. Ver também Tomografia por emissão de pósitrons (TEP)
 otoacústica, 387q
 Emoção
 ativação corporal e, 620q
 encéfalo e, 615-642, 633
 inconsciente e, 619-621, 621
 medula espinhal e, 619
 memória e, 633-635, 635
 representação neural da, 625-630
 sistema límbico e, 621, 621-625
 sistema nervoso visceral e, 619
 tálamo e, 618
 teorias básicas da emoção, 626, 627
 teorias da, 625-630
 teorias dimensionais da, 627-628, 628
 teorias iniciais da, 616-621
 Emoção inconsciente, 619-621, 621
 Emoções básicas, 626, 627
 Emx2, 791
 ENC. Ver Estímulo não condicionado (ENC)
 Encefalinas, 121t, 151, 170t
 Encefalite, amnésia por, 829
 Encéfalo, 8, 183. Ver também estruturas específicas
 amor e, 594, 594-595
 anatomia da superfície do, 220-230, 221
 anatomia de secções do, 231, 231-240
 aquisição da memória e, 867
 atenção e, 734-742
 atividade no estado de repouso no, 720-723, 723
 autoestimulação do, 567q
 de mamíferos, 181
 dimorfismos sexuais do, 597-598
 doença mental e, 752-756
 dorsal, referência anatômica, 229, 229-230, 230
 referência anatômica, 229, 229-230, 230

- e endocanabinoides, 161*q*
emoção e, 615-642, 633
estados funcionais do, 658-660, 659*t*
estimulação elétrica do, linguagem e, 711-712, 712
formação de vias no, 795-802, 796
gênero e, diferenças dos, 595-612
genética e, 603-606
hormônios sexuais e, 599-603
imageamento do, 186-190, 189*q*, 190*q*, 191
linguagem e, 694-697, 697, 698*q*, 711-712, 712
localização no, 10-11, 11, 12, 12
mapas do, 850*q*-851*q*
masculinização do, 600-601
memória de trabalho e, 833-834, 834, 835
na Grécia antiga, 5
na neurociência molecular, 13
neurogênese no, 785-795, 787*q*
neurônios no, 24, 783-820
no Império Romano, 5-6
no Renascimento, 6-7
no século XIX, 8-13
órgãos reprodutivos e, 586
rede operando em modo padrão no, 721, 721-723
resposta ao estresse e, 513*q*
rins e, 527, 527
ritmos sincrônicos no, 653, 653-654
sexo e, 579-612
sinapses elétricas do, 113
sistema motor e, 483-516
sistema ventricular do, 204-205, 205*t*, 207
sistemas modulatórios difusos do, 523, 538-548, 540*q*, 544
sonhos e, 14
suprimento sanguíneo para, 248, 248-249, 249
tumores do, amnésia em, 829
ventral, referência anatômica para o, 228, 228
ventrículos no, 196, 200, 205, 227, 227
vesículas do, 195-196
Endocanabinoides, 160-162, 161*q*, 162, 439
Endocitose, 124
Endoderma, 193
Endolinfia, 379, 385, 407, 407
Endorfinas, 151, 448
Engenharia genética, 32-33
Engramas, 835
consolidação da memória e, 853-857, 855
grupamentos celulares e, 836-837, 837
no córtex cerebral, 836, 868
no córtex visual, 868
no lobo temporal medial, 840
Envelope nuclear, 29
Enzimas, 59, 71, 145-147
Epiderme, 416, 417
Epiglote, 267
Epilepsia, 19*t*
crises na, EEG para, 655-658, 657
generalizada com crises febris, 96
Epilepsia generalizada com crises febris, 96
Epinefrina. *Ver* Adrenalina
Epstein, Russell, 361*q*
Equação de Goldman, 72, 73*q*, 75
Equação de Nernst, 69-70, 70*q*
Equilíbrio
energia, 553-554, 554
núcleo vestibular para o, 240
Equilíbrio energético, 553-554,
Ereção, 535, 587-588
Escala média, 377, 377
Escala timpânica, 377, 377, 379, 379
Escala vestibular, 377, 377, 379, 379
Esclera, 296, 296, 299
Esclerose lateral amiotrófica (ELA), 167*q*, 463*q*
Esclerose múltipla (EM), 19*t*, 103*q*, 610
Esferas de hidratação, 58
Espaço neural, 288
Espaço subaracnóideo, 186
Espasticidade, 488*q*
Especificidade à entrada (ou à aferência), 876
Espectro eletromagnético, 295, 295
Espinhos dendríticos, 46, 46, 47*q*, 608
Espiritualidade, Descartes e, 7
Esquizofrenia, 19-20, 19*t*, 771-779
dopamina e, 775, 775-777, 776
genética e, 774, 774-775
glutamato e, 777, 777-778, 778
tratamento para a, 779
ventrículos laterais e, 775, 775
Estados alterados de consciência, a partir de
alucinógenos, 742
Estereocílios, 382-383, 383, 384
Estereogramas, 364, 364*q*, 365
Esteroides, 529-530, 584, 584
agressão e, 635-636
neurotransmissores e, 599, 600
Estimulação elétrica
do encéfalo, linguagem e, 711-712, 712
dos lobos temporais, 839-840
estimulação encefálica profunda,
504*q*-505*q*, 771, 772*q*, 773
Estimulação encefálica profunda (EEP),
504*q*-505*q*, 771, 772*q*, 773
Estimulação sexual, ciclo da, 587-588
Estimulantes, 546-548, 547
Estímulo, intensidade do, 391
Estímulo, seletividade do, 869
Estímulo condicionado (EC), 827, 838
Estímulo disparador, 494
Estímulo não condicionado (ENC), 827, 838
Estômago, 245
Estrabismo, 300*q*, 811-812
Estradiol, 584, 585
ciclo estral e, 608
doença e, 609-610
GABA e, 608
hipotálamo e, 585, 608-609
Estratégia, 484, 485, 485*t*
Estreladas, células, 46
Estresse, resposta ao, 528, 530, 531*q*, 760
amnésia global transitória por, 830
ansiedade e, 758, 759
Estria terminal, 632
Estria vascular, 379
Estríado, 498, 499
na memória procedural, 857-862, 860
Estríbo, 374, 375, 379, 379
Estricnina, 137*q*
Estrogênios, 584, 585, 608, 608-610
Estrutura primária de proteínas, 60-61, 62
Estrutura quaternária de proteínas, 61-62, 62
Estrutura secundária de proteínas, 60, 62
Estrutura terciária de proteínas, 60-61, 62
Etanol, receptores GABA e, 168
Evans, Martin, 33
Evarts, Edward, 495*q*
Evolução, teoria da, 11-12
Excitotoxicidade, 463*q*
Execução, 484, 485, 485*t*
Exocitose, 122-124, 123, 125*q*
Exotropia, 300, 300*q*
Experimentos e Observações sobre a Eletricidade (Franklin), 9
Expressão gênica, 29, 33*q*, 48-49
Extensão, 455-456, 456
Extensores, 456, 477
Externa, camada nuclear, da retina, 305, 306
Externa, camada plexiforme, da retina, 306, 306
Extracelular, espaço, 49
EyeWire, 213*q*
F
Faixa motora, 505
Fala
língua e, 694
lobo frontal e, 15
som e, 686-687, 687
Falck, Bengt, 539
Faringe, 267, 687, 687
Farmacologia, 164. *Ver também* Fármacos
Fármacos. *Ver também* fármacos específicos e tipos de fármacos
amnésia global transitória por, 830
dependência química, 20, 572*q*-573*q*
receptores GABA e, 169, 169-170
Fármacos ansiolíticos, 158-159, 761-763
Fármacos psicoativos, 43, 546-548, 547
Fasciculação, 797, 797
Fascículo longitudinal dorsal, 639
Fascículo longitudinal medial, 408, 409
Fase ascendente do potencial de ação, 82, 98
Fase cefálica, 562
Fase de substrato, do comportamento alimentar, 562
Fase descendente do potencial de ação, 82, 98
Fator de crescimento do nervo (NGF), 804
Fator de determinação testicular (FDT), 599
Fator inibitório de Müller, 584, 603
Fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), 804
Fatores de transcrição, 31, 786
no córtex cerebral, 791, 794
Fatores tróficos, 803
FDT. *Ver* Fator de determinação testicular (FDT)
Feixe, 192*t*
Feixe prosencefálico medial, 639
Felicidade, 626, 627, 627, 628
Fenciclidina (PCP), 777, 777-778
Fenda sináptica, 43
de sinapses químicas, 114
noradrenalina e, 139
Fenelzina, 768
Feng Zhang, 87*q*
Fenilalanina, 540*q*
Fenilcetonúria (PKU), 47*q*
Fenobarbital, 168
Fenótipo, 462
Fentolamina *N*-metil-transferase (PNMT), 158
Feromônios, 279*q*
Ferragamo, Michael, 394*q*
Ferrier, David, 11, 492
Fesenko, E. E., 284*q*
 α -Fetoproteína, 600-602
FFA. *Ver* Área fusiforme de faces (FFA)
FFR. *Ver* Fibras de fadiga rápida

- Fibra muscular
 estrutura da, 464-465, 465
 SNC e, 454
- Fibras A δ , 439, 443, 451
- Fibras C, 422, 442, 451
- Fibras de fadiga rápida, 461, 462
- Fibras lentas, 461, 462
- Fibras musculares multinucleadas, 464
- Fibras nervosas, 9
- Fibras resistentes à fadiga, 461, 462
- Filamentos finos, 466
- Filamentos grossos, 466
- Filamentos intermediários, 39
- Filopódios, 796, 796
- Filósofos gregos, observações do encéfalo por, 5
- Filtro de seletividade, canal de sódio e, 92, 94
- Fios
 axônios como, 56-57
 nervos como, 9-10
- FISH. *Ver* Fluorescência com hibridização *in situ* (FISH)
- Fissura calcarina, 226
- Fissura cerebral longitudinal, 229
- Fissura rinal, 209
- Fissuras, 7, 8, 223, 223
- Fitzgerald, F. Scott, 765q
- Fixação de voltagem, 92
- Fleming, Alexander, 754
- Flexão, 455, 456
- Flexores, 456, 477
- Flourens, Marie-Jean-Pierre, 10, 16
- Fluido coclear, 375
- Fluorescência com hibridização *in situ* (FISH), 147
- Fluoxetina (Prozac), 159, 768
- Fluxo (canal) dorsal, 356-359
- Flynn, John, 639
- FMRI*, gene, 803q
- Fobias, 756t
- Fobias específicas, 756t
- Fobias sociais, 756t
- Foco, da atenção, 728, 729
- Folato (ácido fólico), deficiência de, 194
- Folículos, dos pelos, 419
- Folículos pilosos, 419
- Fonemas, 687
- Foote, Steve, 543q
- Força impulsora iônica, 68
- Ford, David, 699-700
- Formação reticular, 239, 239, 240
- Formação reticular bulbar, 240
- Formação reticular pontina, 239, 239
- Fórnice, 226, 226, 233, 233, 235, 845
- Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂), 173, 174
- Fosfodiesterase (PDE), 313, 315, 315
- Fosfolipase C (PLC), 173
- Fosfolípidios, 59
- Fosforilação, 139, 174, 174
- Fotopigmentos, 306, 316, 316, 318, 678
- Fotorreceptores, 294, 304, 305. *Ver também*
 Cones, fotorreceptores; Bastonetes, fotorreceptores
 camada dos segmentos externos dos, na retina, 306, 306
 campo receptivo e, 363
 das células ganglionares, 327-328
 estrutura dos, 306-309
 hiperpolarização dos, 312, 314, 320
 neurotransmissores e, 320
 sistema nervoso central e, 678
- Fototransdução, 312-319, 313
- Fóvea, 297, 297, 299, 310, 311
- FOXP2*, gene, 692, 692-694
- FR. *Ver* Fibras resistentes à fadiga
- Franklin, Benjamin, 9, 64, 302q
- Freeman, Walter, 655
- Frenologia, 10, 10
- Frequência
 característica, 390
 disparos, 85, 85
 do som, 371, 371, 391-393
 mecanorreceptores e, 419, 419
 na radiação eletromagnética, 295
 som, 391-393
- Frequência característica, 390
- Frequência de disparos do potencial de ação, 85, 85
- Freud, Sigmund, 102q, 616, 665, 753, 753
- Frey, Julietta, 894
- Friedman, Jeffrey, 555
- Frisén, Jonas, 787q
- Fritsch, Gustav, 10-11, 492
- FSH. *Ver* Hormônio foliculestimulante (FSH)
- Fugate, Bob, 308q
- Fulton, John, 637q
- Fungos, 125q
- Furosemda, 388
- Furshpan, Edwin, 110
- Fuso muscular, 460, 469, 469-471
- Fusos, 652, 652
- Fuxe, Kjell, 543q
- G**
- GABA. *Ver* Ácido gama-aminobutírico (GABA)
- GABA transaminase, 160
- GABAérgico, sistema, 145
- GAD. *Ver* Descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)
- Gage, Fred, 787q
- Gage, Phineas, 624q-625q, 831
- Galeno, 5-6
- Gall, Franz Joseph, 10, 10
- Galvani, Luigi, 9
- Gama, banda, 744q
- Gânglio de Scarpa, 403
- Gânglio espiral, 381, 382, 386, 386
- Gânglios da raiz dorsal, 185, 242, 242, 426q, 429q, 440q
- Gânglios neurovegetativos, 532, 533
- Garcia, John, 276q
- Gardner, Allen, 689
- Gardner, Beatrix, 689
- Gardner, Howard, 699-700
- Gardner, Randy, 664q
- Garganta, anatomia da,
- Gástrica, fase, do comportamento alimentar, 562
- Gazzaniga, Michael, 707, 708-709
- GDP. *Ver* Guanosina, difosfato de (GDP)
- Gêmeo, 428
- Gene *Ob*, 555
- Gene *P2*, 285, 286
- Gênero
 comportamento e, 580
 encéfalo e, diferenças no, 595-612
 sexo e, 580-584
- Genes, 32, 96
- Genes, variações nos números de cópias, 32, 755
- Genes imediatos precoces, 673
- Genes-alvo, 34q-35q
- Genes-relógio, 679, 680
- Genética
 comportamento e, 603-606
 da visão de cores, 316q
 dislexia e, 693-694
 do sexo, 581-583, 603-606
 encéfalo e, 603-606
 esquizofrenia e, 774, 774-775
 linguagem e, 692-694
 sono e, 672-673
 transtornos do espectro autista e, 803q
 vigília e, 672-673
- Genoma, 32, 33q, 96
- Genoma humano, projeto, 33q
- Genótipo, 581-582
- Georgopoulos, Apostolos, 507-508
- Gerador de potencial, 83-84
- Geradores de padrão centrais, 479
- Geschwind, Norman, 701-704, 709-710
- Gesner, Johann, 694-695
- Gestação, leptina e, 606
- GFP. *Ver* Proteína fluorescente verde (GFP)
- GH. *Ver* Hormônio do crescimento (GH)
- Ginandromorfo, 603, 605
- Giro angular, 702
- Giro cingulado, 226
- Giro denteado, 874
- Giro pós-central, 235, 235, 430
- Giros, 7, 205, 223, 223
- Glaucoma, 300q
- Glia, 49-53
 astrócitos e, 49
 ions potássio e, 76
- Glicina (Gli), 121, 121t, 122, 159-160, 168
 mutação e, 137q
- Glicogênio, 553
- Globo pálido, 233, 233, 498, 499
- Glomérulo olfatório, 285, 286
- Glote, 687, 687
- Glu. *Ver* Glutamato (Glu)
- GluR1, 885
- Glutamato (Glu), 121, 121t, 122
 ATP e, 160
 como neurotransmissor com receptor acoplado à proteína G, 170t
 como veneno, 167q
 dor e, 442
 esclerose lateral amiotrófica e, 463q
 GABA a partir de, 159, 159
 hiperplasia e, 439
 para a gustação, 270
 receptores do, 151t
 sistema glutamatérgico e, 145
- Glutamato monossódico (MSG), 267
- GMPc. *Ver* Guanosina, monofosfato cíclico de (GMPc)
- GnRH. *Ver* Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
- Gold, Geoffrey, 283, 284q
- Golding, Nace, 394q
- Golgi, Camillo, 26, 26, 27, 36
- Gônadas. *Ver* Órgãos reprodutivos
- Gonadotrofinas, 585
- Gordura
 gordura corporal, 554, 554-556
 sabor da, 268q
- Gordura corporal, 554, 554-556
- Gorgan, Philip, 700-701
- Gould, Elizabeth, 607-608

- GPe (globo pálido do segmento externo), 498
 GPI (globo pálido do segmento interno), 498, 500, 504q
 Gradiente de concentração, 64, 67, 70-72, 71
 Grânulos secretores, de sinapses químicas, 114
 Gray, Charlie, 744q
 Grelina, 564
 Grenness, Carl-Erik, 850q
 Grillner, Sten, 479
 Grundfest, Harry, 871q
 Grupamento de células (*cell assembly*), 836-837, 837
 Grupo R, 60-61, 63
 GTP. *Ver* Guanosina, trifosfato de (GTP)
 Guanosina, difosfato de (GDP), 170, 171
 Guanosina, monofosfato cíclico de (GMPc), 284q, 312-315, 315, 318, 318
 Guanosina, trifosfato de (GTP), 170, 171
 Guillain-Barré, síndrome de, 103q
 Gustação, 266-278
 axônios aferentes para a, 269
 codificação de populações para, 277-278
 codificação neural da, 277-279
 limiar para a, 269
 memória e, 276q
 nervos cranianos e, 274-276
 neurotransmissores para a, 270
 novos tipos de, 268q
 núcleo gustatório, 240
 órgãos da, 267-269
 quatro tipos básicos, 267
 sinapses elétricas para a, 269
 sinapses químicas para a, 269
 transdução da, 271-274, 272, 273, 274
 vias centrais para a, 274-276
 Gustatório, poro, 269
- H**
 H₂S. *Ver* Sulfeto de hidrogênio (H₂S)
 Hábitos, aprendizado de, 861-862
 Habituação, 827
 HAC. *Ver* Hiperplasia suprarrenal congênita (HAC)
 Haloperidol, 779
 Hämmäläinen, Matti, 650q
 Harlow, John, 624q-625q
 Harris, Kristen M., 118q
 Hartline, Keffer, 319
 Haxby, Jim, 360q
 HDAC2. *Ver* Histona desacetilase 2 (HDAC2)
 Heath, Robert, 567q
 Hebb, Donald, 836-837, 866, 878q
 Hegemann, Peter, 86q
 Hélice alfa, 60
 Helicotrema, 379, 379
 Helmholtz, Hermann von, 316
 Hematoma subdural, 185
 Hemianopia bitemporal, 337q
 Hemibalismo, 504
 Hemicampo visual esquerdo, 334, 335
 Hemicampos visuais, 334, 335
 Hemisférios
 cerebrales, 513-514
 cerebrais, 183, 206, 229, 229, 230, 233, 233
 hemicampo visual e, 334, 335
 linguagem e, 696, 696q, 706-710, 708
 Hemisférios cerebrais, 183, 206, 229, 229, 230, 233, 233
 hemicampo visual e, 334, 335
 linguagem e, 696, 696q, 706-710, 708
- Hemofilia, 581
 Henneman, Elwood, 459
 Hermúculo, 432
 Herpes, 426, 426q
 Herpes, 426q
 Hertz (Hz), 371
 Hess, W. R., 638-639
 Hetherington, A. W., 556
 HHA. *Ver* Hipotálamo-hipófise suprarrenal, eixo (HHA)
 5-HIAA. *Ver* Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA)
 Hibridização *in situ*, 146-147, 147, 148
 Hidrocéfalo, 187q
 Hidrofilica, substância, 59, 62
 Hidrofóbica, substância, 59
 5-Hidroxitriptofano (5-HTP), 158
 Hillarp, Nils-Åke, 539
 Hiperalgesia, 439-441, 441
 Hipercinesia, 501, 504
 Hipereplexia, 137q
 Hiperopia, 302q, 303
 Hiperplasia, 439, 440, 603
 Hiperplasia primária, 439
 Hiperplasia secundária, 439
 Hiperplasia suprarrenal congênita (HAC), 603
 Hiperpolarização, 312, 314, 320, 321, 385
 Hiperreflexia, 488q
 Hipersensibilidade e desnervação, 891
 Hipertimesia, 826q
 Hipertonía, 488q
 Hipertrofia, 463
 da hipófise, 337q
 Hipertrofia da hipófise, 337q
 Hipocampo, 209, 226, 237, 237, 838, 838
 amnésia retrógrada e, 854
 anatomia do, 874-877
 células de lugar no, 848, 848-849
 ciclo estral e, 608, 610
 eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e, 760, 760-761, 761
 LTD no, 882
 memória e, 226, 609, 845, 846-853
 microcircuitos do, 874
 neurogênese e, 787q
 neurônios do, 840, 840-841
 receptores NMDA no, 609
 Hipocinesia, 501
 Hipócrates, 5
 Hipocretina, 561, 667, 669q
 Hipófise, glândula, 528t. *Ver também*
 Hipotálamo-hipófise-suprarrenal, eixo (HHA)
 estradiol na, 585
 hipotálamo e, 525-531
 hormônios sexuais e, 585-587, 586
 localização da, 524
 Hipomania, 764
 Hipotálamo, 197, 198-199, 225, 225, 228, 232, 234, 235, 235
 adeno-hipófise e, 528-531
 agressão e, 638-639
 comportamento alimentar e, 554-556, 557, 558
 comportamento motivado e, 552-553, 576t
 estradiol e, 585, 608-609
 glândula hipófise e, 525-531
 gordura corporal e, 554-556
 homeostasia e, 524, 552-553, 639
 hormônios sexuais e, 585-587, 586
 leptina e, 557-560, 559
 localização do, 524
 neuritos no, 608, 608
 neuro-hipófise e, 525-528
 raiva e, 638-639
 resposta ao estresse e, 759, 759
 respostas do, 576t
 retina e, 585
 zonas do, 524-525, 525
 Hipotálamo secretor, 522
 Hipotálamo-hipófise-suprarrenal, eixo (HHA), 759, 759-761
 amígdala e, 760, 760-761, 761
 antidepressivos e, 769
 hipocampo e, 760, 760-761, 761
 Hipótese da deficiência de serotonina, 641
 Hipótese da diátese-estresse para transtornos do humor, 766-767
 Hipótese da linha marcada, na percepção gustatória, 277
 Hipótese da mentação interna, 722
 Hipótese da quimioafinidade, 799
 Hipótese da sentinela, 722
 Hipótese da unidade radial, 791
 Hipótese do comutador molecular para a memória de longo prazo, 893
 Hipótese do protomapa, 792q-793q
 Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, 775, 775-777, 776
 Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia, 777, 777-778, 778
 Hipótese lipostática, 555
 Hipótese monoaminérgica dos transtornos de humor, 764-766
 Hipotonia, 488q
 Hipovolemia, 573
 Histamina, 121t, 439, 440, 442, 667
 Histologia, 25
 Histona desacetilase 2 (HDAC2), 859q
 Hitzig, Eduard, 10-11, 492
 HIV/Aids, 754
 HLA. *Ver* Antígeno leucocitário humano (HLA)
 Hobaiter, Catherine, 689
 Hobson, Allan, 665
 Hodgkin, Alan, 92, 97-98, 101
 Hoffer, Barry, 542q
 Hofmann, Albert, 546
 Homeostasia
 comportamento motivado e, 552-553
 hipotálamo e, 524, 552-553, 639
 sináptica, 889-891
 Homúculo, 432, 432
 Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 528t, 529, 530, 557-558, 560, 759, 759
 Hormônio alfa estimulador de melanócitos (α MSH), 458-461, 460, 461, 469, 474, 477
 Hormônio antidiurético (ADH). *Ver* Vasopressina
 Hormônio concentrador de melanina (MCH), 561
 Hormônio do crescimento (GH), 337q, 528t
 Hormônio estimulador da tireoide (TSH), 528t
 NPY e, 560
 resposta humoral e, 557-558
 Hormônio foliculestimulante (FSH), 528t, 585-586
 Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), 529, 530, 759, 759, 769

Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), 585
 Hormônio liberador de tireotrofina, 121*t*
 Hormônio luteinizante (LH), 528*t*, 585-586
 Hormônios, da adeno-hipófise, 528*t*
 Hormônios hipofisotróficos, 528
 Hormônios sexuais, 584-587, 586
 agressão e, 635
 comportamento e, 599-603
 efeitos atacionais, 606-610, 607, 608, 609, 610
 encéfalo e, 599-603
 esclerose múltipla e, 610
 sexo genético e, 602-603
 Horsley, Victor, 504*q*
 Horvitz, Robert, 804
 Hounsfields, Godfrey, 188
 HRP. *Ver* Peroxidase de rabanete (HRP)
 5-HT. *Ver* Serotonina (5-HT)
 5-HTP. *Ver* 5-Hidroxitriptofano (5-HTP)
 Hubel, David, 345, 349, 356, 431, 806, 809
 Hudspeth, A. J., 384
 Hughes, John, 152*q*
 Humor. *Ver também* Transtornos afetivos
 depressão e, 19
 neurociência comportamental e, 14
 Humor aquoso, 298, 299
 Humor vítreo, 298, 299
 Humores, 6
 Huxley, Andrew, 92, 97-98, 101, 468
 Huxley, Hugh, 468
 Hz. *Ver* Hertz (Hz)

I

Iba-Zizen, Marie-Thérèse, 698*q*
 Identidade de gênero, 581, 604*q*
 Ilusões de percepção, 332, 333
 Imageamento de sinal intrínseco, 350*q*-351*q*
 Imageamento do cálcio, 350*q*-351*q*
 Imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf), 190, 190*q*
 e atividade no estado de repouso, 720-721
 e dominância hemisférica para a linguagem, 696, 696*q*
 e percepção de faces, 360-361*q*, 362
 magnetencefalografia e, 649-650
 para a aquisição da linguagem, 691
 para a atenção, 728-730
 para a corrente dorsal, 356
 para a linguagem, 713, 713-717
 para a memória espacial, 851
 para a neurofisiologia comportamental, 495*q*
 para a rede operando em modo padrão, 721
 para a somatotopia, 432
 para as emoções, 626, 633, 633
 para neurônios-espelho, 496
 para o amor, 594, 594-595
 Imageamento por tensor de difusão (ITD), ou tractografia, 188, 188
 Imagens mentais, neurociências cognitivas e, 14
 Implantes cocleares, 382*q*-383*q*, 384
Imprinting, 810*q*
 Impulso nervoso, 41
 Imunocitoquímica, 145-147, 146
 IN-1. *Ver* Anticorpo anti-nogo (IN-1)
 INAH. *Ver* Núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH)
 Inanição, 554
 Incapacidade intelectual, espinhos dendríticos e, 47*q*
 Indiretas, vias, através dos núcleos da base, 498-500, 501
 Inervação, 42
 Infiltração, anestesia, 102*q*
 Inflamação, hiperalgesia e, 439-441, 441
 Inflamatória, mistura, 439
 Infrassom, 372*q*
 Inibição
 da transmissão sináptica, 136-138, 138
 lateral, 429*q*
 por derivação, 136-137, 138
 recíproca, 477, 477
 Inibição lateral, 429*q*
 Inibição por derivação (*shunting*), PIPS e, 136-137, 138
 Inibição recíproca, 477, 477
 Inibitórios 130
 inibitórios seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 159, 762-763, 768, 769, 769
 Inibitórios seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 159, 762-763, 768, 769, 769
 Inositol-1,4,5-trisfosfato (IP₃), 173, 420
 Insel, Thomas, 591, 592*q*
 Insensibilidade congênita à dor, 438*q*
 Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH), 20
 Instrução, estímulo de, 494
 Insuficiência da glândula suprarrenal, 530
 Ínsula, 223, 223, 232, 234, 710, 711
 Insulina, comportamento alimentar e, 564-565, 566
 Intelecto, Descartes e, 7
 Intensidade da onda sonora, 371, 371-372, 391-393
 Interbolhas, 347, 353, 354-355, 355
 Interleucina 1, 672
 Interneurônios, 48, 460, 476-480, 480
 Interpretação durante o processo científico, 15-16
 Intervalo chamada-eco, 400*q*-401*q*
 Intestino delgado, 245
 Intestino grosso, sistema nervoso visceral e, 533
 Íons, 58-59
 difusão de, 64, 64
 eletricidade e, 64-66, 65
 movimentos dos, 64-66
 potencial de repouso da membrana e, 66-77
 proteínas e, 59
 Íons divalentes, 59
 Íons monovalentes, 59
 IP₃. *Ver* Inositol-1,4,5-trisfosfato (IP₃)
 iPSCs. *Ver* Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)
 Ipsilateral, referencial anatômico, 182
 Iris, 296, 296
 IRM. *Ver* Ressonância magnética, imageamento por (IRM)
 IRMf. *Ver* Imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf)
 Isoleucina, 540*q*
 ISRS. *Ver* Inibitórios seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
 ITD. *Ver* Imageamento por tensor de difusão (ITD)
 Itti, Laurent, 736

J

Jackson, John Hughlings, 357-358
 Jacobsen, Carlyle, 637*q*
 Jaffe, Jerome, 152*q*
 James, William, 617
 James-Lange, teoria da emoção de, 617, 618
 Jamison, Kay Redfield, 765*q*
 Janela redonda, 377, 377, 379
 Jones, Stephanie R., 650*q*
 Jordan, Michael, 840
 Julesz, Bela, 364*q*
 Julius David, 440*q*
 Junção comunicante (*gap*), 111-113, 112
 Junções comunicantes eletricamente acopladas, 112
 Junzhong Liang, 308*q*

K

Kandel, Eric, 866, 870, 870*q*-872*q*
 Kanwisher, Nancy, 360*q*-361*q*
 Kapp, Bruce, 633-634
 Karni, Avi, 665
 Katz, Bernard, 110
 Kauer, Julie, 572*q*-573*q*
 Keats, John, 765*q*
 Kennedy, Gordon, 555
 Kennedy, John F., 530
 Kevorkian, Jack, 78*q*
 KIAA0319, gene, 697
 Kleitman, Nathaniel, 659
 Klinefelter, síndrome de, 582
 Klüver, Heinrich, 630-631, 637*q*
 Klüver-Bucy, síndrome de, 630-631
Knock-in, camundongo, 33
 Koch, Christof, 736, 744*q*-745*q*, 747
 Konorski, Jerzy, 872*q*
 Kopell, Nancy, 650*q*-651*q*
 Korsakoff, síndrome de, 845*q*
 Kosterlitz, Hans, 152*q*
 Krebs, Hans, 38
 Kreiman, Gabriel, 747
 Kuffler, Stephen, 319, 348-349
 Kuypers, Hans, 487

L

Lábios, 587
 Labirinto aquático de Morris, 847, 847
 Labirinto vestibular, 377, 403-404, 404, 489
 Lactação
 córtex somatossensorial e, 606-607, 607
 dopamina e, 607
 Láctico, ácido, 439
 Lágrimas, 294
 Lâmina basal, 801
 Laminacão, do córtex estriado, 343-344, 344
 Laminar, organização, da retina, 305-306, 306
 Laminina, 797, 797
 Lange, Carl, 617
 Laringe, 687, 687
 LAS. *Ver* Linguagem Americana dos Sinais (LAS)
Laser, ceratomileuse *in situ* com (LASIK), 302*q*, 303
 Lashley, Karl, 835-836, 837
 LASIK. *Ver* *Laser*, ceratomileuse *in situ* com (LASIK)
 Lateral, referencial anatômico, 182
 Lateral, zona, do hipotálamo, 524, 525
 Lawrence, Donald, 487
 LCS. *Ver* Líquido cerebrospinal (LCS)
 L-Dopa, 504*q*

- Leary, Timothy, 546
 LeDoux, Joseph, 634
 Lemnisco do nervo trigêmeo, 445
 Lemnisco medial, 240, 240, 428
 Leptina
 AgRP e, 561
 gestação e, 606
 hipotálamo e, 557-560, 559
 NPY e, 561
 obesidade e, 555, 555, 556, 556q
 Letal, injeção, 78q
 Leucina, 540q
 LeVay, Simon, 611
 Levi-Montalcini, Rita, 804
 Levitsky, Walter, 709-710
 Lewis, Donald, 856
 LH. *Ver* Hormônio luteinizante (LH)
 Lidocaina, 102q
 Ligações covalentes apolares, 59
 Ligações covalentes polares, 58
 Ligações iônicas, 58
 Ligamentos (conexões) das pontas, 384, 386
 Lily, John, 689
 Limiar
 para a dor, 439
 para o potencial de ação, 84, 98
 para o tato, 269
 Limiar de modificação sináptica, 889-891, 890
 Lindstrom, Jon, 464q
 Língua, 267
 fala e, 694
 nervos trigêmeos e, 428
 papilas na, 267-269, 269
 Linguagem, 685-718
 afasia e, 697-705
 assimetria anatômica da, 709, 709-710, 710
 em animais, 688-690, 690
 estimulação elétrica do encéfalo e, 711-712, 712
 estudos com encéfalos partidos para a, 707, 707
 genética da, 692-694
 hemisférios cerebrais e, 696, 696q, 706-710, 708
 IRMf para, 713, 713-717
 linguagem americana de sinais, 389, 705, 705, 715q
 neurociência cognitiva e, 14
 no encéfalo, 694-697, 697, 698q, 711-712, 712
 pensando em diferentes linguagens, 688q
 TEP para a, 713-717, 716
 Linguagem Americana de Sinais (LAS), 689, 705, 705, 715q
 Linha média, 182, 845
 Lipídeos, 59
 Líquido cerebrospinal (LCS), 186
 aqueduto cerebral para, 200
 cauda equina e, 425
 hidrocéfalo e, 187q
 no canal espinhal, 203
 Líquido extracelular, 57-59, 439
 Lítio, 770-771, 771
 Lobo frontal, 8, 207, 207, 223, 223, 232, 232
 afasia de condução e, 704-705
 Broca e, 15
 fala e, 15
 memória de trabalho e, 833, 834
 Lobo límbico, 622, 622
 Lobo parietal, 8, 207, 207, 223, 223, 234, 234, 236, 493
 afasia de condução e, 704-705
 atenção e, 731, 731-733, 732
 síndrome de negligência e, 738q
 sistema visual central e, 358-359
 Lobo temporal, 8, 207, 207, 223, 223, 232, 232, 234, 234, 236
 afasia de condução e, 704-705
 amnésia anterógrada e, 841-843, 842
 amnésia e, 841-843, 842
 estimulação elétrica do, 839-840
 lobotomia do, 630-631, 841-843, 842
 medial, 829
 engramas no, 840
 excitação sexual e, 588-589
 memória declarativa e, 837-841, 838
 Lobo temporal medial, 829
 engramas no, 840
 excitação sexual e, 588-589
 memória declarativa e, 837-841, 838
 Lobos, do cérebro, 7, 8, 207, 207, 223, 223.
 Ver também Lobo frontal; Lobo parietal; Lobo temporal
 límbico, 622, 622
 occipital, 8, 207, 207, 223, 223
 Lobotomia, 630-631, 841-843, 842
 Lobotomia frontal, 636, 637q
 Localização
 do som, 394-399
 no cérebro, 16
 no encéfalo, 10-11, 11, 12, 12
 sono e, 666
Locus ceruleus, 539-541, 540, 541, 667
 Loewi, Otto, 110, 111q, 144, 148
 Logothetis, Nikos, 743-746, 744q
 Long, Michael, 113
 Lorenz, Konrad, 810, 810q
 Lowell, Robert, 765q
 Lowenstein, Werner, 420
 LSD. *Ver* Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)
 LTD. *Ver* Depressão de longa duração (LTD)
 LTP. *Ver* Potenciação de longa duração (LTP)
 Luria, Alexander, 826q
 Luz
 melatonina e, 585
 propriedades da, 294-295
M
 M1. *Ver* Córtex motor primário (M1)
 mAChR. *Ver* Receptor colinérgico muscarínico (mAChR)
 MacKinnon, Roderick, 73-74
 MacLeod, Don, 308q
 Maconha, apetite e, 563, 563q
 Mácula, 297, 297, 406
 Magendie, François, 9, 17
 Magnetencefalografia (MEG), 648-650, 649, 650q-651q
 Magnocelulares, camadas, do NGL, 340, 340, 345, 354-355, 355
 Magnocelulares, células neurosecretores, 525, 526
 Mairan, Jean Jacques d'Ortous de, 675
 Mania, 764
 MAO. *Ver* Monoaminoxidase (MAO)
 Mapa citoarquitetônico do córtex cerebral, 210, 210
 Mapa motor maleável, 509, 509-510
 Mapa topográfico, 799-801
 Mapas de prioridades, 736, 736, 737-740, 739, 740
 Mapas de saliência, 736, 737
 Mapas sensoriais, 288
 MAPs. *Ver* Proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs)
 Marca-passo, 653
 Martelo, 374, 375
 Masashi Yanagisawa, 669q
 Masculinização do encéfalo, 600-601
 Mastócitos, 439
 Materialismo, 742
 Matriz, 36, 114
 extracelular, 797
 Matriz extracelular, 797
 Mayberg, Helen, 771, 772q
 McCarley, Robert, 665
 McCarthy, Greg, 361, 361q
 McClintock, Martha, 279q
 McDermott, Josh, 360q
 McEwen, Bruce, 531q, 608
 McGingley, Matthew, 394q
 MCH. *Ver* Hormônio concentrador de melanina (MHC)
 McIlwain, James, 508-509, 510q-511q
 Mecanorreceptores de adaptação lenta, 418
 Mecanorreceptores de adaptação rápida, 418
 Mecanorreceptor
 campos receptivos dos, 418
 da pele, 417, 417-422, 418, 428
 frequência e, 419, 419
 Medial (referencial anatômico), 182, 225, 225
 Medicina molecular, 754-756, 755
 Medo, 627, 628
 amígdala e, 626, 630-635
 ansiedade e, 758
 aprendido, 633-635, 634
 Medo aprendido, 633-635, 634
 Medula espinhal, 183-184, 184, 230, 422, 423-426
 acoplamento excitação-contração e, 464-468
 anatomia de secções transversais, 243, 243
 bulbo e, 240, 240
 diferenciação, 203, 203-204
 dorsal, referencial anatômico para a, 240, 241
 emoção e, 619
 interneurônios da, 476-480, 480
 interneurônios na, 460
 neurônios motores inferiores, 456-463, 457, 458
 no sistema nervoso central, 8
 prurido e, 442
 sistema motor e, 453-481
 sistema motor somático e, 454-456
 substância P na, 443
 tractos descendentes, 485-491, 486, 491
 unidades motoras e, 469-481
 ventral-lateral, referencial anatômico para a, 242, 242
 Medula suprarrenal, 488
 Medula suprarrenal, 528
 MEG. *Ver* Magnetencefalografia (MEG)
 Melanopsina, 678
 Melatonina, 230, 585, 672
 Melzack, Ronald, 446, 447
 Membrana basilar, 377, 377, 378, 381
 estereocílios e, 382-383, 383
 som e, 379, 379-380, 380
 Membrana excitável, 57

- Membrana neuronal, 29, 59, 60
canais iônicos na, 63
citoplasma e, 38
gradiente de concentração e, 70-72, 71
permeabilidade seletiva da, 72, 73q
- Membrana tectorial, 378, 381, 382
- Membrana timpânica, 373, 373
- Membranas celulares, 59, 68, 68
- Membranas pré-sinápticas, de sinapses químicas, 114
- Membro fantasma, sensações em, 436
- Memória, 823-863. *Ver também* tipos específicos
amígdala e, 633-635, 635, 845
aprendizado e, 824
aquisição da, 867-891
cérebro e, 6
corpos mamilares e, 845
CREB e, 894-896, 896
emoção e, 633-635, 635
estrogênio e, 608-610
exemplos extraordinários de, 826q
gustação e, 276q
hipocampo e, 226, 609, 845, 846-853
linha média e, 845
LTD e, 886-889
LTP e, 886-889
mecanismos moleculares da, 865-898
nas sinapses, 43, 870, 870q-872q, 871, 872, 894, 895, 897
neurônios e, 867-870
núcleos da base e, 861
plasticidade estrutural e, 896-897
prosencefalo e, 545
proteínas e, 888q
reconsolidação da, 856-857, 858q-859q
síndrome de Korsakoff e, 845q
sono REM e, 665
tipos de, 824-829
visão e, área IT e, 868, 868-869
- Memória, traços de. *Ver* Engramas
- Memória de curta duração (ou de curto prazo), 828
- Memória de longa duração (ou de longo prazo), 828, 867
- Memória de reconhecimento, 843, 843-844
- Memória de trabalho, 829, 830-835
área LIP e, 833-835
córtex pré-frontal e, 831, 831-833, 833
encéfalo e, 833-834, 834, 835
lobo frontal e, 833, 834
lobotomia temporal e, 842
TEP para a, 832-833
- Memória declarativa, 824-825, 825, 828-829, 835-841
grupos de células e, 836-837, 837
lobo temporal medial e, 837-841, 838
neocórtex e, 835-837
- Memória distribuída, 869-870, 870
- Memória episódica, 824
- Memória espacial, 847-852
- Memória explícita, 825
- Memória implícita, 825
- Memória não declarativa, 824-825, 825
- Memória procedural, 825-828
estriado e, 857-862, 860
lobotomia temporal e, 842
- Memória semântica, 824
- Memórias falsas, 858q-859q
- Mendell, Lorne, 469, 472q
- Meninges, 185-186, 186
- Mensageiro, ácido ribonucleico (RNAm), 29-32, 33q, 146-147, 147, 148, 157
- Mensageiro retrógrado, 160
- Mente, mapa da, 792q-793q
- Mente de um mnemonista* (Luria), 826q
- Mente-cérebro, o problema, 7
- Merzenich, Michael, 435
- Mesencéfalo, 225, 225, 228, 228, 209, 230, 487
agressão e, 639-640
caudal, referencial anatômico para o, 238, 238
diferenciação do, 199, 199-200
dopamina e, 543-544
estradiol no, 585
rostral, referencial anatômico para o, 238, 238
sono e, 667
tálamo e, 236, 236-237, 237
via espinotalâmica da dor e, 444
- Mesoderma, 192
- Mesópicas, condições, 309
- Metaplasticidade, 889-891, 890
- Metencéfalo, 200
- Método de união a ligantes seletivos, 151-152
- MGluRs. *Ver* Receptores glutamatérgicos metabotrópicos (MGluRs)
- Miastenia grave, 464q
- Microeletrodo, 66
- Microfilamentos, 39, 39
- Micróglia, 52
- Microiontoforese, 148, 149
- Microscopia, 28, 304-312
eletrônica, 28, 28, 52, 116, 213
- Microscopia eletrônica, 28, 28, 52, 116, 213
- Micrótomo, 25
- Microtúbulos, do citoesqueleto, 38-39, 39, 43, 44
- Microvilosidades, 269
- Mielencéfalo, 200
- Mielina, 49, 52
condução saltatória e, 103-104, 103q, 104
EM e, 103q
potencial de ação e, 103-104
- Mignot, Emmanuel, 669q
- Migração celular, 788-789, 789
- Miller, Chris, 73-74, 76
- Miller, Don, 308q
- Miller, Ralph, 856
- Milner, Brenda, 841
- Milner, Peter, 566
- Miofibrilas, 465, 465, 466
- Miopia, 302q, 303
- Miosina, 386, 467
- Misanin, James, 856
- Mitocôndria, 42
ATP e, 38, 38
bomba de cálcio e, 71
MAO na, 158
no corpo neuronal, 36-37, 38
- Modelo de consolidação de múltiplos traços, 854-856, 855
- Modelo dos filamentos deslizantes, da contração muscular, 466, 466-467
- Modelos animais, 11-12
de amnésia, 843-844
- Modificação Hebbiana, 807
- Modiolo, 381
- Modulação. *Ver também* Sistema modulatório difuso
da noradrenalina, 139
da sinapse, 812-813, 813
- da transmissão sináptica, 138-140, 139
NGL e, 341
por peptídeos, 537-538
- Módulos corticais, 356-357, 357
- Molaison, Henry, 841
- Molaridade, 65
- Moléculas de adesão celular (CAMs), 797, 797
- Moles, 65
- Money, John, 604q
- Moniz, Egas, 637q
- Monoaminoxidase (MAO), 158, 764-766, 768, 769
- Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 139, 139-140
amplificação de sinal e, 175
em cascatas de segundos mensageiros, 172
odor e, 382
sono e, 672-673
- Monogamia, 590
- Monóxido de carbono (CO), 162
- Montagem de dentro para fora, do córtex cerebral, 789, 790
- Moore, Chris, 650q
- Morris, Richard, 847, 887, 894
- Morte celular. *Ver* Morte celular programada
- Morte celular programada, 502q-503q, 803-804, 804
- Moruzzi, Giuseppe, 667-668
- Moscovitch, Morris, 854
- Moser, Edvard, 850, 850q-851q
- Moser, May-Britt, 850, 850q-851q
- Movimento, percepção do, MST e, 359
- Movimento, processamento do, no sistema central para a visão, 358-359
- Movimento involuntário, 512q
- Movimentos oculares. *Ver também* Sono com movimentos oculares rápidos (sono REM)
área temporal superior medial e, 359
campos oculares frontais e, 735, 735-736, 736
seguindo objetos em movimento com, 294
- MPP, 502q
- MPTP, 502q
- MSG. *Ver* Glutamato monossódico (MSG)
- α -MSH. *Ver* Hormônio alfa estimulador de melanócitos (α -MSH)
- MST. *Ver* Temporal superior medial (MST)
- Muco, 279
- Munk, Hermann, 11
- Munro, Paul, 880, 880q-881q
- Muscarina, 150, 150
- Músculo antagonista, 455, 456, 457
- Músculo cardíaco, 149
- Músculo cardíaco, 149, 454
- Músculo ciliar, 298, 299
- Músculo esquelético, 454, 455
nervos somatomotores e, 195
neurônio motor alfa e, 459
subtipos de receptores no, 149
- Músculo estriado, 454
- Músculo liso, 454
- Músculos axiais, 456
- Músculos bulbocavernosos (BC), 596
- Músculos circulares (proximais), 456
- Músculos distais, 456
- Músculos extraoculares, 296, 296
- Músculos proximais, 456
- Músculos sinérgicos, 456
- MuSK. *Ver* Cinase muscular específica (MuSK)

- Mutação, 32
 de aminoácidos, 96
 ELA e, 463_q
 GABA, epilepsia e, 656
 glicina e, 137_q
 venenos e, 137_q
- N**
- NA. *Ver* Noradrenalina (NA)
 NA. *Ver* Núcleo *accumbens* (NA)
 N-Acetilaspargilglutamato (NAAG), 121_t
 nAChR. *Ver* Receptor colinérgico nicotínico (nAChR)
 Nadel, Lynn, 854
 Naloxona, 448
 Não espinhosos, neurônios, 46
 Napoleão Bonaparte, 279_q
 Narcolepsia, 667, 669_q
 Nasal, passagens, anatomia das, 267
 Navegação, MST e, 359
 Necrose, 804
 Neher, Erwin, 95_q
 Neocórtex, 209-214, 492, 791
 memória declarativa e, 835-837
 síndrome de Korsakoff e, 845_q
 Nervo auditivo, 381, 382, 392-393, 403
 axônios do, células ciliadas e, 386, 386
 Nervo auditivo-vestibular, 246, 247, 382
 Nervo espinhal acessório, 246, 247
 Nervo facial, 246, 247, 274, 428
 Nervo glossofaríngeo, 246, 247, 274, 428
 Nervo hipoglosso, 246, 247
 Nervo oculomotor, 246, 247
 Nervo trigêmeo, 346, 247, 428-430, 430
 Nervo troclear, 246, 247
 Nervo vestibular, 403, 403
 Nervos. *Ver também* nervos específicos
 como fios, 9-10
 Nervos cervicais, 240, 241
 Nervos cranianos, 185, 228, 246, 246, 247, 428, 489. *Ver também* nervos específicos
 gustação e, 274-276
 Nervos espinhais, 9, 9-10, 184, 245, 245
 dorsal, referencial anatômico para os, 240, 241
 Nervos espinhais sacrais, 245, 245
 Nervos motores, 9-10
 Nervos sensoriais, 9-10
 Nervos somatomotores, 195
 Netrina, 797-798
 Neuritos, 26, 26, 28, 213
 classificação neuronal baseada nos, 46, 48
 efeitos do estradiol sobre os, 608, 608
 junções comunicantes e, 112
 no hipotálamo, 608, 608
 Neuroanatomistas, 14
 Neurobiólogos moleculares, 15, 15_t
 Neurociência afetiva, 616
 Neurociência celular, 13
 Neurociência cognitiva, 14
 Neurociência comportamental, 13-14
 Neurociência de sistemas, 13
 Neurociência molecular, 13
 Neurociências
 estado atual, 13-20
 origens das, 4-13
 processo científico nas, 15-16
 Neurocientistas, 14-15
 Neurocientistas clínicos, 14
 Neurocientistas experimentais, 14, 15_t
 Neurocientistas teóricos, 14
 Neurocirurgiões, 14_t
 Neuroeixo, 231, 236
 Neurofarmacologia, 50, 130-132, 150-151
 Neurofarmacólogos, 14-15
 Neurofilamentos, do citoesqueleto, 39, 39
 Neurofisiologia comportamental, 495_q
 Neurofisiólogos, 14
 Neurogênese, 769
 diferenciação celular na, 789-790
 diferenciação de áreas corticais, 791-792, 795
 migração celular na, 788-789, 789
 no encéfalo adulto, 785-794, 787_q
 proliferação celular na, 785-788, 789
 Neuro-hipófise, 525-528
 Neuro-hormônios, 525
 Neurolépticos, 776, 776-777
 Neurolépticos atípicos, 776
 Neurologistas, 14_t
 Neuromuscular, junção, 119, 120
 ACh e, 130
 miastenia grave e, 464_q
 sinapses e
 eliminação de, 804-805
 formação de, 801
 Neurônio espinhoso, 46
 Neurônio motor alfa, 458-461, 460, 461, 469, 474, 477
 do corno ventral, 469
 Neurônio motor gama, 473-474, 474
 Neurônio multipolar, 46
 Neurônio unipolar, 46
 Neurônios, 12-13, 23-49
 axônios dos, 26, 26, 39-44, 42, 56-57
 citoarquitetura, 25
 citoesqueleto dos, 38-39, 39, 40_q, 59
 classificação de, 46-49, 48
 comportamento elétrico dos, 106_q
 dendritos dos, 26, 26-27, 44-46
 do hipocampo, 840, 840-841
 estrutura interna dos, 30
 genes, 32
 grupos de, 192_t
 influxo de corrente elétrica, 85
 memória e, 867-870
 na doença de Alzheimer, 41_q
 na neurociência de sistemas, 13
 neurotransmissores e, 48-49
 no córtex cerebral, 106_q
 no encéfalo, 24, 783-820
 partes dos, 26, 26
 RE liso nos, 36
 RE rugoso nos, 36, 36
 redução de, 802-805
 soma dos, 26, 26, 29-38
 Neurônios binoculares, 348, 351, 364_q-365_q
 Neurônios bipolares, 46
 Neurônios motores, 48, 56
 alfa, 458-461, 460, 461, 469, 474, 477
 colinérgicos, 49
 gama, 473-474, 474
 inferiores, 456-463, 457, 458, 459
 neurotransmissores e, 49
 no corno ventral, 459, 459-460
 tracto corticospinal e, 506, 506
 Neurônios motores colinérgicos, 49
 Neurônios motores inferiores, 456-463, 457, 458, 459
 Neurônios pós-ganglionares, 532, 533
 neurotransmissores e, 538
 Neurônios pré-ganglionares, 532, 533, 537-538
 Neurônios sensoriais de segunda ordem, 426
 Neurônios serotoninérgicos, 158-159
 núcleos da rafe e, 541-542
 sistema modulatório difuso e, 544
 sono e, 667
 Neurônios tipo I de Golgi, 48
 Neurônios tipo II de Golgi, 48
 Neurônios-espelho, 495-498, 497
 Neuropatologistas, 14_t
 Neuropeptídeo Y (NPY), 121_t, 537, 558, 560, 561
 Neuroses, lobotomia frontal para, 637_q
 Neurosecretores, neurônios, 525
 Neurosteroides, 170
 Neurotransmissores. 121_t. *Ver também* neurotransmissores específicos
 aminoácidos como, 120, 121, 144, 159, 159-160
 aminoácidos e, 159-160
 bombas iônicas e, 154_q
 despolarização e, 148
 difusão dos, 130
 efetores para os, 124-130
 enzimas e, 145-147
 esteroides e, 599, 600
 fotorreceptores e, 320
 hiperplasia e, 439
 junção neuromuscular e, 120
 liberação de, 122-123, 126, 148
 neurônios e, 48-49
 neurônios motores e, 49
 neurônios pós-ganglionares e, 538
 no sistema nervoso central, 148, 523
 para a gustação, 270
 peptídeos como, 120
 química dos, 153-163
 receptores para, 59, 124-130, 149-153
 recuperação e degradação de, 130
 sinapse e, 43
 sinapses químicas e, 120-130
 síntese e armazenamento de, 122, 123
 sistema nervoso visceral e, 537-538
 transportadores de, 155
 Neurotrofinas, 804
 hiperplasia e, 439
 Neurulina, 801
 Neurulação, 194, 194-195, 194_q
 Newsome, William, 358
 Newton, Isaac, 295
 NGF. *Ver* Fator de crescimento do nervo (NGF)
 NGL. *Ver* Núcleo geniculado lateral (NGL)
 NGM. *Ver* Núcleo geniculado medial (NGM)
 Niacina, 754
 Nicotina, no tabaco, 149-150
 Niemann, Albert, 102_q
 NIMH. *Ver* Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH)
 Nissl, coloração de, 25, 25
 do córtex cerebral, 209
 do córtex estriado, 343
 Nissl, corpos de, 25
 Nissl, Franz, 25
 NMDA. *Ver* N-metil-D-aspartato (NMDA)
 N-metil-D-aspartato (NMDA), 168
 NO. *Ver* Óxido nítrico (NO)
 Nocaute, camundongo, 33
 Nocicepção, 437-438

- Nociceptores, 438-441
convergência de, 443
- Nociceptores mecânicos, 439
- Nociceptores polimodais, 437
- Nociceptores químicos, 439
- Nódulo de Ranvier, 49
bainha de mielina e, 103, 104q
- Noradrenalina (NA), 121, 121t, 139, 157, 538
adormecer e, 668
cascata de segundos mensageiros e, 172-173
células de Purkinje e, 542q-543q
como neurotransmissor com receptor acoplado à proteína G, 170t
estimulantes e, 547
locus ceruleus e, 539-541, 540, 541
modulação da, 139
receptores da, 151t
sistema modulatório difuso e, 539
sistema noradrenérgico e, 144
sono e, 666, 667
- Nottebohm, Fernando, 787q
- NPY. *Ver* Neuropeptídeo Y (NPY)
- NSD. *Ver* Núcleo sexualmente dimórfico (NSD)
- NSQ. *Ver* Núcleo supraquiasmático (NSQ)
- NT-3, 804
- NT-4, 804
- Núcleo, 129t
do soma, 29-32
- Núcleo *accumbens* (NA), 607
- Núcleo auditivo de retransmissão, 380
- Núcleo basal de Meynert, 545
- Núcleo basolateral, 631, 631
- Núcleo central, 631, 631
- Núcleo coclear, 202, 239, 239, 289
- Núcleo coclear dorsal, 239, 239, 389
- Núcleo coclear ventral, 239, 239, 389
- Núcleo do tracto solitário, 537
apetite e, 564
- Núcleo geniculado lateral (NGL), 237, 237, 332-333, 784, 784, 795-796
aferências não retinianas, 341
área 17 e, 791
autorradiografia para o, 345, 346
camada IV e, 809
camadas coniocelulares do NGL, 340, 340, 345, 354-355, 355
camadas magnocelulares do NGL, 340, 340, 345, 354-355, 355
camadas parvocelulares do NGL, 340, 340, 345, 354-355, 355
campo receptivo e, 340-341
células ganglionares e, 339, 339-340
colunas de dominância ocular e, 346
colunas de dominância ocular no, 345-347, 346
conexões horizontais e, 345, 345
conexões radiais, 345, 345
córtex estriado e, segregação sináptica e, 808-809, 808q, 809
olhos e, 339, 339-340
retina e, segregação sináptica e, 806-807
visão e, 294
- Núcleo geniculado medial (NGM), 237, 237, 374, 380, 389
- Núcleo gustatório, 240, 240
- Núcleo olivar superior, 239, 239, 389
- Núcleo próprio da estria terminal, 760
- Núcleo pulvinar, 237, 734, 734-735
- Núcleo rubro, 238, 486, 487, 499
- Núcleo sexualmente dimórfico (NSD), 597, 597, 611
- Núcleo solitário, 240, 240
- Núcleo subtalâmico, 498, 499
- Núcleo supraóptico, 525
- Núcleo supraquiasmático (NSQ), 525
fotorreceptores e, 678
retina e, 678
ritmos circadianos e, 676-681, 677, 678q, 681
TTX e, 679, 680
- Núcleo ventral lateral (VL), 498, 499
área motora suplementar e, 500
- Núcleo ventral posterior (VP), 235, 235, 408, 409, 428
área 3 e, 791, 794
córtex visual e, 794
- Núcleo ventral posteromedial (VPM), 276
- Núcleos cerebelares profundos, 239, 239, 513
- Núcleos corticomediais, 631, 631
- Núcleos da base, 233, 233, 498-505, 499, 500, 501, 861
- Núcleos da coluna dorsal, 240, 240, 428, 431
- Núcleos da rafe, 239, 239, 448
com neurônios serotoninérgicos, 541-542
LSD e, 546
sono e, 667
- Núcleos de relé, estação, 428
- Núcleos intersticiais do hipotálamo anterior (INAH), 597, 611, 611-612
- Núcleos intralaminares, 445
- Núcleos pontinos, 239, 239, 515
- Núcleos vestibulares, 240, 240, 408-409, 489
- Nutrição
síndrome de Korsakoff em função da, 845q
sistema modulatório difuso e, 540q
tubo neural e, 194q
- O**
- O'Keefe, John, 848, 852
- O'Leary, Dennis, 794
- Obesidade, 553
DNA e, 555
leptina e, 555, 555, 556, 556q
- Observação, no processo científico nas neurociências, 15
- Obsessivo-compulsivo, transtorno (TOC), 757
- Occipital, lobo, 8, 207, 207, 223, 223
- Ocitocina, 526
sexo e, 591-594, 592q, 593
- Odorantes, 279
- Oertel, Donata, 394q
- OFA. *Ver* Área occipital de faces (OFA)
- OFF, células bipolares, 322-323
- Oftalmoscópio, para os olhos, 297, 297
- Ohm, lei de, 65, 88
- Öhman, Arne, 619
- Ohms, 65
- Ojemann, George, 712
- Olds, James, 566
- Olfação, 266, 278-291
adaptação ao odor, 282
canais ativados por AMPc para a, 283-284
canais iônicos para a, 284q
codificação de populações para a, 287-288
codificação temporal na, 290, 290-291
órgãos da, 278, 278-280
receptores acoplados a proteínas G para a, 282-283
representações espaciais da, 287-290
transdução na, 280-282, 281
vias centrais da, 284-287, 287
- Olfatórias, células receptoras, 278-279, 283
- Olfatórias, proteínas receptoras, 282-283
- Olfatório, bulbo, 196, 198, 226, 228, 279q, 280, 285, 286
estradiol e, 585
mapas olfatórios e, 288
- Olfatório, córtex, 209
- Olfatório, epitélio, 278, 278-280
- Olfatório, nervo, 246, 247, 280
- Olfatórios, mapas, 288-290
bulbo olfatório e, 288
- Olfatórios, neurônios receptores, 280-284, 286
- Olhos, 293-329
anatomia de secções transversais, 298, 299
anatomia geral, 296, 296-297
desenvolvimento inicial, 196, 196
distúrbios, 300q
estrutura dos, 296-298
formação de imagens no, 299-304
limpeza dos, 294
NGL e, 339, 339-340
oftalmoscópio e, 297, 297
propriedades da luz e, 294-295
regiões cegas, 298q
- Oligodendróglia, 49, 52
- Oliva inferior, 239, 239
- Olson, Lars, 542q-543q
- Olton, David, 846, 852
- ON, células bipolares, 322
- Onuf, núcleo de, 596
- Opiáceos
métodos de ligação para estudo dos receptores, 151, 151
receptores para neurotransmissores, 152q
- Opioides, 151, 448
- Opsina, 313, 315-316
- Óptica, ciência, 295-296
- Óptica, radiação, 339
- Óptico, nervo, 196, 228, 246, 247, 296, 297, 299, 333-334
- Óptico, quiasma, 226, 228, 333-334, 799
- Óptico, tecto, 338
- Óptico, tracto, 228, 333-334
alvos do, 335-338
- Optogenética, 86-88, 88, 148
- Orexigênicos, peptídeos, 560
- Orexina, 561, 667
- Organelas, 29
- Organizacionais, efeitos, dos hormônios esteroides, 599
- Órgão subfornicial, 527, 527
- Órgão tendinoso de Golgi, 474-477, 476
- Órgão vascular da lâmina terminal (OVLt), 574, 575
- Órgão vomeronasal, 279q, 282
- Órgãos da linha lateral, 403
- Órgãos reprodutivos
controle dos, 587-589, 589
desenvolvimento dos, 584-587, 603
encéfalo e, 586
hormônios sexuais e, 599
- Orgasmo, no ciclo de resposta sexual, 587, 588-589
- Orientação sexual, 610-612
- Osciloscópio, 82, 84
- Osmométrica, sede, 574, 575
- Ossículos, 373, 373, 375
amplificação do som pelos, 375-377

- Otoacústicas, emissões, 387q
 Otolíticos, órgãos, 403, 403
 Ouvido
 externo, 373, 374
 interno, 373, 374, 376, 377-388
 médio, 373, 374-377, 375, 376
 Ouvido externo, 373, 374
 Ouvido interno, 373, 374, 376, 377-388
 Ouvido médio, 373, 374-377, 375, 376
 Oval, janela, 373, 373, 375, 379, 379
 OVLTL. *Ver* Órgão vascular da lâmina terminal (OVLTL)
 Óxido nítrico (NO), 162-163, 588
 para o sono, 672
- P**
 Pacini, corpúsculo de, 417, 417, 418
 vibração e, 419, 419-420
 PAG. *Ver* Periaquedutal, substância cinzenta (PAG)
 Paladar. *Ver* Gustação
 Palato, 267
 Palavras com conteúdo, 699
 Palavras com função (*function words*), 699
 Pânico, transtorno do, 756t, 757, 758q, 762
 Papez, circuito de, 662-664, 663, 845q
 Papez, James, 662-664, 663
 Papila do nervo óptico, 297, 297
 Papila gustatória, 267-269, 269
 Papila gustatória, 269, 269
 Papila valada, 267, 269
 Papilas foliadas, 267, 269
 Papilas fungiformes, 267, 269
 Pappenheimer, John, 672
 Paraclorofenilalanina (PCPA), 640
 Parafásico, erro, 699, 705
 Para-hipocampal, córtex, 838-839
 Paralelas, vias, 354-355, 355
 Paralelo, processamento, 328
 percepção visual e, 363-364
 Paralisia, 488q
 Paralisia cerebral, 19t
 Paralisia durante o sono, 669q
 Paralisia espinhal, 19t
 Parassimpática, divisão do sistema nervoso visceral, 245, 245, 532, 532, 533-534, 534
 ereção e, 588
 Paraventricular, núcleo, 558
 Paresia, 488q
 Paresia geral do insano, 753-754
 Parkinson, doença de, 19, 19t, 502q-503q, 503
 amnésia e, 861-862, 862
 dopa para a, 158
 estimulação encefálica profunda para a, 504q-505q
 núcleos da base e, 501-503
 substância nigra e, 235-543
 terapia de reposição com estrogênio e, 610
 Parvocelular do NGL, camada, 340, 340, 345, 354-355, 355
 Parvocelulares, células neurosecretores, 528-529, 529
 Parvo-interbolhas, via, 354-355, 355
 Passo limitante da velocidade, 156
 Patofisiologia, 754-756
 Patrick, Jim, 464q
 Pavilhão, 373
 Pavlov, Ivan, 827
 Pax6, 791
 PCP. *Ver* Fenciclidina (PCP)
- PCPA. *Ver* Paraclorofenilalanina (PCPA)
 PDE. *Ver* Fosfodiesterase (PDE)
 Pedúnculo cerebelar, 230, 230
 Pedúnculo encefálico, 486, 487
 PEL. *Ver* Prejuízos específicos de linguagem (PEL)
 Pele
 mecanorreceptores da, 417, 417-422, 418, 428
 receptores somatossensoriais da, 416, 417
 Pele com pelos, 416, 417
 Pele Glabra, 416, 417
 Penfield, Wilder, 431-432, 492, 711-712, 839
 Pênis, 535, 587-588, 660
 PEPSs. *Ver* Potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS)
 Peptídeo relacionado ao gene cutia (AgRP), 558, 560, 561
 Peptídeos. *Ver também* Polipeptídeos
 AgRP, 558, 560
 como neurotransmissores, 120, 144
 hiperplasia e, 439
 modulação por, 537-538
 neuropeptídeo Y, 121t, 558, 560
 leptina e, 561
 peptídeos anoréticos, 558
 peptídeos orexigênicos, 560
 sistema peptidérgico e, 145
 peptídeos anoréticos, 558
 Peptídica, ligação, 60, 62
 Percepção visual, 362-364
 em 3D, 364, 364q-365q, 365
 Perda da audição, 402q
 Perforante, via, 874
 Periaquedutal, substância cinzenta (PAG), 238, 447-448, 640
 Pericário, 26
 Perilinfia, 379
 Período crítico, 809, 810q
 Período refratário absoluto, 85, 98
 Período refratário relativo, 86, 98
 Perirrinal, córtex, 838
 Periventricular, zona, do hipotálamo, 524-525, 525
 Permeabilidade relativa a íons, potencial da membrana e, 90, 91
 Permeabilidade seletiva da membrana neuronal, 72, 73q
 Peroxidase de rabanete (HRP), 45q
 Pert, Candace, 151
 Pesquisa em neurociências, animais na, 16-18, 18
 bem-estar dos, 17
 direitos dos, 17-18
 Peters, Alan, 49
 Phelps, M.E., 190q
 Pia-máter, 186, 186, 242, 344
 Picante, alimento, 440q
 Pineal, corpo, 225, 225, 230, 230
 Pineal, glândula, 7, 585
 PIP₂. *Ver* Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂)
 PIPS. *Ver* Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)
 Pirâmide bulbar, 200, 239, 239, 240, 486, 487
 Pitcher, David, 361q
 PKA. *Ver* Proteína-quinase A (PKA)
 PKC. *Ver* Proteína-quinase C (PKC)
 PKM ζ . *Ver* Proteína-quinase M zeta (PKM ζ)
 PKU. *Ver* Fenilcetonúria (PKU)
 Placa cortical, 789, 789, 790, 791, 793
- Placa cribriforme, 280
 Placa motora, potencial, 459
 Placa motora terminal, 119, 120
 Placa neural, 193
 Placebo, efeito, 448q
 Plano coronal, 182, 182
 Plano horizontal, 182, 182
 Plano mediano, 182, 182
 Plano sagital, 182, 182
 Plano temporal, 710, 710
 Planos anatômicos de secção, 182, 182
 Plasticidade
 das colunas de dominância ocular, 809
 dependente do momento de ocorrência da espiga, 882, 882
 do córtex cerebral, 435, 435-436
 sinapses do, 814-818
 estrutural, memória e, 896-897
 metaplasticidade, 889-891, 890
 sináptica, 878q
 sináptica, receptores NMDA e, 882-884, 884
 Plasticidade dependente do momento de disparo (*timing*) de espigas, 882, 882
 Plasticidade estrutural, memória e, 896-897
 Plasticidade sináptica, 878q
 receptores NMDA e, 882-884, 884
 Platina do estribo, 374, 375, 379
 Platô, no ciclo da resposta sexual, 587
 PLC. *Ver* Fosfolipase C (PLC)
 Plexo mientérico, 563
 Plexo submucoso, 536
 PNMT. *Ver* Fentolamina N-metil-transferase (PNMT)
 Poe, Edgar Allan, 765q
 Poliandria, 590
 Poligamia, 590
 Poliginia, 590
 Polimerização, 38
 Polímero, 38
 Polimorfismo de nucleotídeo único, 32
 Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), 121t, 537, 588
 Polipeptídeos, 60, 62, 98
 VIP, 121t, 537, 588
 Polirribossomos, 36, 36, 46, 46
 Polissinápticos, neurônios motores alfa, 477
 Ponte, 200, 202, 225, 225, 228, 228, 230, 230
 secção transversal da, 239, 239
 via espinotalâmica da dor e, 444
 Poro, alça, de canais de cálcio, 73, 74
 Portão. *Ver* Canal iônico com portão; Teoria do portão para a dor
 Pós-hiperpolarização, do potencial de ação, 82, 98
 Positivos, sintomas, na esquizofrenia, 772
 Pós-sinápticas, membranas
 de sinapses químicas, 114,
 junção neuromuscular e, 120
 Posterior, referencial anatômico, 180
 Potássio, cloreto de, injeção letal de, 78q
 Potássio, íons, 75-77
 Potenciação de longa duração (LTP), 572q-573q, 874-879
 cálcio e, 884
 em CA1 hipocampal, 875, 875-879, 879
 aprendizado e, 887, 887
 escalonamento sináptico e, 891
 memória e, 886-889
 PEPS e, 875-876, 876
 receptores AMPA e, 878-879

receptores glutamatérgicos e, 884-885
 receptores NMDA e, 877, 877-879, 878q
 Potencial (ou pico) de pós-hiperpolarização,
 do potencial de ação, 82
 Potencial de ação, 57, 81-107, 84, 134
 axônios e, 104-105
 base molecular do, 99
 condutância elétrica e, 88-90, 89, 100,
 100-104
 dendritos e, 104-105
 despolarização no, 84, 85
 em células ganglionares, 319
 fase de gatilho, 392-393
 fases ascendente e descendente, 82
 frequência de disparo, 85, 85
 geração de múltiplos, 84-88
 geração do, 82-84
 métodos de registro, 83q
 mielina e, 103-104
 na realidade, 90-99
 na teoria, 88-90
 o entra e sai de um, 90
 propriedades do, 82-88
 velocidade do, 101, 102q
 Potencial de ação pré-sináptico, 134
 Potencial de equilíbrio, 67, 67-70, 69, 70q
 Potencial de equilíbrio iônico. *Ver* Potencial
 de equilíbrio
 Potencial de membrana, 66. *Ver também*
 Potencial de repouso da membrana
 despolarização do, 75, 75
 íons potássio e, 75-77
 permeabilidade iônica relativa e, 90, 91
 Potencial de repouso da membrana, 57-63
 bicamada fosfolipídica e, 59, 60
 bombas iônicas e, 72
 citosol e, 57-59
 íons e, 66-77
 líquido extracelular e, 57-59
 medida do, 66, 66
 proteínas e, 59-63
 Potencial do receptor, 270, 384, 384, 386
 Potencial elétrico, 65
 Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS),
 126, 128
 ACh e, 459
 acoplamento excitação-contração e, 464, 467
 análise quântica do, 132-133
 cabos dendríticos e, 135
 contração muscular e, 472q-473q
 LTP e, 875-876, 876
 NMDA e, 166
 potencial de ação pré-sináptico e, 134
 receptores acoplados à proteína G e, 537
 sistema nervoso visceral e, 537
 Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS), 126,
 129, 136-137, 138, 168
 Potencial pós-sináptico (PPS), 112-113
 Potencial pós-sináptico em miniatura, 133
 Potencial transitório de receptor (TRP), 273,
 440q
 termocetores e, 449, 450
 Potter, David, 110
 PPA. *Ver* Área de lugar para-hipocampal
 (PPA)
 Prandial, estado, 553
 Prednisona, 529-530
 Pregas neurais, 194
 Pregas vocais, 687, 687
 Prejuízos específicos de linguagem (PEL),
 693-694

Presbiopia, 302q
 Prestina, 386, 388
 Pribram, Karl, 636
 Princípio das salvas, 393
 Princípio de Dale, 153
 Princípio do tamanho, 459
 Privação de sono, 664q
 Privação monocular, 809, 809
 PRK. *Ver* Ceratectomia fotorrefrativa (PRK)
 Processo científico, nas neurociências, 15-16
 Processos auditivos centrais, 388-391
 Progesterona, 585, 599
 Progestinas, 585
 Programas motores, 454, 478-481, 479
 Projeção retinofugal, 333-338, 334, 336
 Projeção retinotectal, 338
 Prolactina, 528t
 Proliferação celular, 785-788, 786, 787
 Promotores, 31
 Propranolol, 538, 859q
 Propriocepção
 a partir do órgão tendinoso de Golgi, 474,
 477, 476
 das articulações, 476-477
 dos fusos musculares, 469-471
 Proprioceptores, 469
 Prosencéfalo, 196
 Prosencéfalo, 226, 226, 639
 ACh e, 545, 545-546
 características do, 197
 diferenciação do, 196-199
 prosencéfalo basal, 232, 232, 234, 249
 sono e, 667
 sono e, 666
 vesículas encefálicas no, 196
 vista em secção transversal, 231, 231, 232,
 232-238, 233, 234, 235, 236, 237, 238
 Prosencéfalo basal, 232, 232, 234, 249
 sono e, 667
 Prosopagnosia, 362, 869
 Prostaglandinas, 439, 440, 602
 Próstata, 245
 Proteases, 438, 439
 Proteína fluorescente amarela (YFP), 87q
 Proteína fluorescente verde (GFP), 48, 187, 187
 Proteína ligante do elemento responsivo ao
 AMPc (CREB), 894-896, 896
 Proteína transmembrana, semelhante a
 (TMC), 384
 Proteína-quinase A (PKA), 172
 Proteína-quinase C (PKC), 173, 878
 Proteína-quinase dependente de
 cálcio-calmodulina (CaMK), 174,
 878, 891, 892, 892-893
 Proteína-quinase M zeta (PKMζ), 893
 Proteínas. *Ver também* proteínas específicas
 aminoácidos e, 163
 memória e, 888q
 microtúbulos e, 38-39
 níveis de, 60-61, 62
 no RE rugoso, 36, 36
 nos canais de potássio dependentes de
 voltagem, 98
 potencial de repouso da membrana
 e, 59-63
 Proteínas associadas aos microtúbulos
 (MAPs), 39
 Proteínas G, 127, 170, 171
 adenilato-ciclase e, 173
 via curta e, 171-172, 172
 Proteínas motoras, 386

Proteínas slot, 884
 Proteínas-quinase, 139, 892-893
 Proteínas-fosfatase, 174, 884
 Prozac. *Ver* Fluoxetina (Prozac)
 Prurido, 441-442
 Psicanálise, 753
 Psicocirurgia, 636
 Psicose, 637q, 775
 Psicoterapia, 753, 761, 768
Psilocybe, cogumelo, 546
 Psiquiatras, 14t
 PSP. *Ver* Potencial pós-sináptico (PSP)
 Publicar ou perecer, 16
 Puce, Aina, 361, 361q
 Punção lombar, 425
 Pupila, 296, 296
 Putame, 233, 233, 235, 498, 499

Q

QI. *Ver* Quociente de inteligência (QI)
 Quântica, análise, dos PEPS, 132-133
 Quarto ventrículo, 200, 205, 205t, 227, 227,
 230, 230, 239, 239
 Químioatração, 797, 798
 Quimiocinas, 439
 Quimiorreceptores, 266
 Quimiorrepulsão, 798, 798
 Quociente de inteligência (QI)
 dispraxia verbal e, 693
 espinhos dendríticos e, 47q

R

Radiação acústica, 399
 Radiação eletromagnética, 295, 295
 Radial, célula glial, 785, 791
 Raios de luz, 295-296
 Raiva, 626, 627, 628, 635-642
 componentes neurais da, 638-640, 640
 hipotálamo e, 638-639
 serotonina e, 640-641
 Raiva simulada, 638, 638
 Raiz dorsal, 184, 242
 Raiz ventral, 15, 184
 Rakic, Pasko, 792q-793q
 Ramachandran, V. S., 744q
 Ranson, S. W., 556
 RC. *Ver* Resposta condicionada (RC)
 Rearranjo sináptico, 805-806, 806
 Receptor canabinoide (CB), 161q, 170t
 Receptor colinérgico muscarínico (mAChR),
 150, 537
 Receptor colinérgico nicotínico (nAChR),
 132, 150
 acoplamento excitação-contração e, 467
 como canal iônico ativado por transmissor,
 163-164, 164
 etanol e, 168
 receptores GABA e, 168
 receptores glicinérgicos e, 168
 sistema nervoso visceral e, 537
 Receptor da glicina, 168
 Receptor do tipo cainato, 150, 150, 165-166,
 166
 Receptora gustatória, célula (célula
 gustatória), 269-271, 270
 Receptores, subtipos de, 149-150, 153
 Receptores. *Ver também* receptores
 específicos
 junção neuromuscular e, 120
 para neurotransmissores, 59, 124-130,
 149-153

ÍNDICE

- Receptores acoplados a proteínas G, 126-128, 129, 139, 169, 169-175, 170*t*
 amplificação de sinal por, 175, 175
 ATP e, 160
 cascata de segundos mensageiros do, 175, 175
 CB e, 161*q*
 efetores e, 170-176
 fotorreceptores do tipo bastonetes e, 312, 313
 para a olfação, 282-283
 PEPS e, 537
 sabor amargo e, 273
 sistema modulatório difuso e, 539
- Receptores AMPA, 150, 150, 884-885, 885
 canais ativados por glutamato, 165-167, 166
 escalonamento sináptico e, 891
 LTP e, 878-879
- Receptores GABAérgicos
 fármacos e, 169, 169-170
 PIPS e, 168
 progesterona e, 599
- Receptores glicocorticoides, 761
- Receptores glutamatérgicos
 cálcio e, 877
 canais de potássio e, 164
 como tetrâmeros, 164
 LTD e, 884-885
 LTP e, 884-885
- Receptores glutamatérgicos metabotrópicos (MGluR), 882
- Receptores MC4, 560, 560+
- Receptores metabotrópicos, 127
- Receptores NMDA, 150, 150, 777, 777-778, 778, 815, 815-818, 816, 817, 818
 aprendido e, 887
 canais ativados por glutamato, 165-167, 166
 escalonamento sináptico e, 891
 interneurônios na medula e, 479-480, 480
 LTD e, 882-884
 LTP e, 877, 877-879, 878*q*
 no hipocampo, 609
 plasticidade sináptica e, 882-884, 884
- Receptores opioides, 448
- Receptores para neurotransmissores, 151*t*
 análise molecular de, 152-153
 método de ligação a ligante para detectar, 151-152
 neurofarmacologia e, 150-151
 para opioides, 152*q*
- Receptores purinérgicos, 160, 164
- Receptores serotoninérgicos, etanol e, 168
- Receptores somatossensoriais
 campos receptivos dos, 418, 418
 do tálamo, 445-446, 446
 na pele, 416, 417
- Receptores T1R, gustatórios, 273-274
- Receptores T2R, gustatórios, 273-274
- Recompensa, para o comportamento alimentar, 566-567
- Reconhecimento de faces, 360*q*-361*q*, 362
- Reconsolidação da memória, 856-857, 858*q*-859*q*
- Recuperação, sono e, 663
- Rede frontoparietal da atenção, 740-742, 741
- Rede operando em modo padrão, do encéfalo, 721, 721-723
- Redução de fissura, no comportamento alimentar, 566
- Reducionista, enfoque, 13
- Referências anatômicas
 anterior, 180
 caudal, 180, 238, 238
 contralateral, 182
 dorsal, 180, 229, 229-230, 230, 240, 241
 ipsilateral, 182
 lateral, 182
 medial, 182, 225, 225
 para o sistema nervoso, 180-183, 182
 posterior, 180
 rostral, 180, 238, 238, 239, 239
 ventral, 180, 228, 228
- Reflexão da luz, 296, 296
- Reflexo de atenuação, 376-377
- Reflexo de estiramento, 470, 470-471
- Reflexo extensor cruzado, 478, 479
- Reflexo flexor, 477-478, 478
- Reflexo miotático. *Ver* Reflexo de estiramento
- Reflexo patelar, 471, 471
- Reflexo pupilar da luz direta, 303-304
- Reflexo simples, 56, 56, 204
- Reflexo vestibulo-ocular (RVO), 409-410, 410
- Reforço, no comportamento alimentar, 566-567
- Refração da luz, 296, 296
 pela córnea, 299-300, 300
- Região determinante do sexo, no cromossomo Y (SRY), 582, 582
- Registro extracelular, do potencial de ação, 83*q*
- Registro intercelular, do potencial de ação, 83*q*
- Reimer, David, 604, 604*q*
- Reissner, membrana de, 377, 377, 379
- Relógios biológicos, 674-676, 676
- REM, rebote, 665
 sono. *Ver* Sono com movimentos oculares rápidos (sono REM)
- Renascença, descrição do encéfalo humano durante a, 6-7
- Renina, 527
- Replicação, durante o processo científico, 15
- Repouso, atividade encefálica no estado de, 720-723, 723
- Reserpina, 764
- Resistência de membrana, 135
- Resistência elétrica, 65
- Resistência interna, 135
- Resolução, no ciclo da resposta sexual, 587, 589
- Respiração celular, 38, 38
- Resposta condicionada (RC), 827, 838
- Resposta humoral, 552, 557-558
- Resposta somatomotora, 553, 558
- Ressonância magnética, imageamento por (IMR), 103*q*, 188, 189*q*
- Retículo endoplasmático, 36, 36, 37, 71
- Retículo endoplasmático liso (RE liso), 36
- Retículo endoplasmático rugoso (RE rugoso), 36, 36, 37
- Retículo sarcoplasmático (RS), 36, 465, 465, 467
- Retificador com retardo, 98
- Retina, 196, 294, 297, 297, 299
 deslocamento da, 300*q*
 diferenças regionais na, 310, 310-312
 duplex, 309
 hipotálamo e, 585
 microscopia da, 304-312
 NGL e, segregação sináptica e, 806-807
- núcleo supraquiasmático e, 678
 organização laminar da, 305-306, 306
 processamento na, e eferências da, 319-328
 reflexo pupilar da luz direta e, 303
- Retina nasal, 297, 297
- Retina temporal, 297, 297
- Retinal, 313
- Retinite pigmentosa, 300*q*
- Retinotopia, 342-343, 343, 348, 799, 801
- Rhode, Bill, 394*q*
- Ribossomos, 36, 36, 60
- Ribossomos livres, 36, 36, 37
- Rich, Nola, 387
- Rigidez, 501
- Rigor mortis*, 468
- Riluzola, 463*q*
- Rim, 245
 encéfalo e, 527, 527
 sistema nervoso visceral e, 533
- Ripples*, 651, 652
- Ritalina, 724*q*
- Ritmo em livrecurso, 675
- Ritmo teta, 651, 652
- Ritmos alfa, 651, 652
- Ritmos circadianos, 525, 673-681, 674
 da vigília, 675
 do sono, 675
 SNC e, 676-681, 677, 678*q*, 681
- Ritmos gama, 652, 652
- Ritmos mu, 651-652
- Ritmos no encéfalo
 córtex cerebral e, 655, 655
 EEG e, 646, 646-658, 647, 648, 649
 funções dos, 655
 sincrônicos, 653, 653-654
 sono e, 658-673, 659*t*
 tálamo e, 655
- Ritmos ultradianos, 661
- Rivalidade binocular, consciência e, 743-748, 746, 747
- Rizzolatti, Giacomo, 495
- RNAm. *Ver* Mensageiro, ácido ribonucleico (RNAm)
- RNA-polimerase, 31
- Rodopsina, 313, 314, 315
- Roland, Per, 494
- Roma antiga, crenças acerca do encéfalo, 5-6
- Rombencéfalo, diferenciação do, 200-203, 202
- Rostral, referencial anatômico, 180, 238, 238, 239, 239
- RS. *Ver* Reticulo sarcoplasmático (RS)
- Ruggero, Mario, 387
- RVO. *Ver* Reflexo vestibulo-ocular (RVO)

S

S1. *Ver* Córtex somatossensorial primário (S1)

Sacks, Oliver, 437

Sáculo, 403, 403

Saffran, Jenny, 691

Sagvolden, Terje, 850*q*

Sakmann, Bert, 95*q*

Salgado, 267

serotonina e, 270

transdução do, 271-272, 272

Sanes, Jerome, 509

Sangue, suprimento de, para o encéfalo, 248,

248-249, 249

Sapolsky, Robert, 531*q*

Sarcolema, 464, 465

Sarcômero, 466

- Savage-Rumbaugh, Sue, 689
 Saxe, Rebecca, 361q
 Saxitoxina, 97
 Scharer, Berta, 525
 Scharer, Ernst, 525
 Schlaggar, Brad, 794
 Schultz, Wolfram, 568
 Schwab, Martin, 800f
 Schwann, células de, 49, 103, 800f
 Schwann, Theodor, 12
 SCN9A, gene, 438q
 Século XIX, o encéfalo no, 8-13
 Sede, 527, 527-528
 Sede volumétrica, 573-574, 574
 Segmentos espinhais, 423-426, 424
 Segregação sináptica, 806-809
 NGL e
 córtex estriado e, 808-809, 808q, 809
 retina e, 806-807
 Segundos mensageiros, 127, 174
 Seiji, Nishino, 669q
 Selagem gigaôhmica, 95q
 Seleção de alvos, 796
 Seleção de destino, 796
 Seleção natural, 11, 11
 Seletividade
 canais ativados por aminoácidos e, 165
 de direção, 351, 352
 de estímulo, 869
 de orientação, 348-350, 349
 iônica, 63
 Seletividade de orientação, 348-350, 349
 Seletividade iônica, 63
 Semaforina 3A, 790, 790
 Sêmen, 588
 Sensação somática, 416
 Sensitização, 827
 Sensoriais primárias, áreas, 211
 Sensoriais primários, neurônios, 48
 Sentidos químicos, 265-291. *Ver também*
 Olfato: Gustação
 Septal, área, 233, 233, 567, 567q
 Sequência de dígitos, 829, 831-832
 Serotonina (5-HT), 121t
 a partir do triptofano, 158, 159, 540q
 adormecendo e, 668
 agressão e, 640-641
 como neurotransmissor com receptor
 acoplado à proteína G, 170t
 comportamento alimentar e, 571, 572
 hiperplasia e, 438
 núcleos da rafe e, 448
 raiva e, 640-641
 sabor azedo e, 270
 sabor salgado e, 270
 sistema modulatório difuso e, 539
 sono e, 666
 Seung, Sebastian, 212q-213q
 Sexo
 amnésia transitória global e, 830
 comportamento e, 587-595
 cromossomos e, 581, 581-583
 desenvolvimento e diferenciação do,
 583-584, 584
 DNA e, 581-583
 encéfalo e, 579-612
 estratégias de acasalamento e, 590
 gênero e, 580-584
 genética do, 581-583, 603-606
 neuroquímica do, 590-594
 ocitocina e, 591-594, 592q, 593
 pineal e, 230
 sistema nervoso visceral e, 533
 sonhos e, 665
 vasopressina e, 591-594, 592q, 593
 Sexo genético, 581, 602-603
 Shatz, Carla, 807
 Sheinberg, David, 743-746
 Sherrington, Charles, 110, 454, 470, 492
 Siggings, George, 542q
 Sildenafil (Viagra), 588
 Silva, Alcino, 888, 888q
 Silviu, fissura de, 8, 232, 232, 234
 assimetria da, 709
 Simantov, Rabi, 152q
 Simetria bilateral, 182
 Simpática, cadeia, 533
 Simultagnosia, 722
 Sinais de saciedade, 562
 Sinalização retrógrada, 160, 162
 Sinapse assimétrica, 117, 119
 Sinapse axoespinhosa, 115
 Sinapse axossomática, 115, 116
 Sinapse de Hebb, 807, 807
 Sinapse simétrica, 117-119, 119
 Sinapse tipo I de Gray, 117, 119
 Sinapse tipo II de Gray, 119, 119, 138
 Sinapses, 42, 42, 43
 aprendizado e, 43, 897
 assimétricas, 117, 119
 astrócitos e, 52
 axoaxônicas, 115, 116
 axodendríticas, 115, 116
 axoespinhos, 115
 axossomáticas, 115, 116
 convergência de, 809-811
 de dendritos, 44-46, 46, 115-117
 integração de, 134-136
 de Hebb, 807, 807
 dendrodendríticas, 117
 do córtex cerebral, plasticidade e, 814-818
 elétricas, 110, 111-113, 113, 114
 no encéfalo, 113
 no SNC, 112, 113
 para a gustação, 269
 enfraquecimento de, 880-885
 memória e, 43, 870, 870q-872q, 871, 872,
 894, 895, 897
 modulação de, 812-813, 813
 na área IT, 886, 886
 no SNC
 formação de, 801-802, 802
 químicas, 115, 115-119, 116
 químicas, 110, 113-119, 115
 do SNC, 115, 115-119, 116
 neurotransmissores e, 120-130
 para a gustação, 269
 transmissão sináptica em, 119-132
 redução de, 802-805
 reforço de, 874-879
 simétricas, 117-119, 119
 tipo I de Gray, 117, 119
 tipo II de Gray, 119, 119, 138
 tipos de, 111-119
 voltagem de, EEG e, 647
 Sinapses elétricas, 110, 111-113, 114
 no encéfalo, 113
 no SNC, 113
 para a gustação, 269
 Sinapses químicas, 110, 113-119
 do sistema nervoso central, 115, 115-119,
 116
 neurotransmissores e, 120-130
 para a gustação, 269
 transmissão sináptica nas, 119-132
 Sináptica, competição, 811-812
 Sináptica, consolidação, 854
 Sináptica, homeostasia, 889-891
 Sináptica, integração, 132-140
 Sináptico, escalonamento, 891
 Sináptico, mimetismo, 148-149
 Sinaptotagmina, 125q
 Sincronia de fase, 392-393, 394q
 Sincrônica, atividade, EEG e, 647, 649
 Sincrônicos, ritmos, no encéfalo, 653,
 653-654
 Síndrome da negligência, 437, 437, 737, 738,
 738q
 Síndrome de Bálint, 722
 Síndrome de Turner, 582
 Síndrome hipotalâmica lateral, 556
 Síndrome hipotalâmica ventromedial, 556
 Sinestesia, 826q
 Singer, Wolf, 744q
 Síntese proteica, 29
 consolidação da memória e, 893-897
 dendritos e, 46
 em ribossomos livres, 37
 no RE rugoso, 37
 Sintomas negativos, na esquizofrenia, 773
 Sistema ascendente reticular ativador, 542,
 667-668
 Sistema colinérgico, 144
 Sistema dopaminérgico mesocorticolímbico,
 544, 775, 776
 Sistema glutamatérgico, 145, 150, 150
 Sistema límbico, 621, 621-625, 637q
 Sistema métrico, 25t
 Sistema motor
 acoplamento excitação-contração
 e, 464-468
 encéfalo e, 483-516
 hierarquia de controle para o, 484, 484,
 484t
 medula espinhal e, 453-481
 na neurociência de sistemas, 13
 neurônios motores inferiores e, 456-463,
 457, 458
 sistema motor somático e, 454-456
 Sistema motor central. *Ver* Sistema motor
 Sistema motor somático, 454-456, 532
 agressão e, 636
 sistema nervoso visceral e, 532
 Sistema nervoso. *Ver também* Sistema
 nervoso visceral (SNV); Sistema
 nervoso central (SNC); Sistema
 nervoso periférico (SNP)
 comunicação no, 523
 estrutura do, 179-215
 evolução do, 11-12
 principais distúrbios do, 19-20, 19t
 referências anatômicas para o, 180-183,
 182
 Renascença e, 7
 subdivisões anatômicas do, 8
 Sistema nervoso central (SNC), 8, 183-184.
 Ver também Encéfalo, Medula
 espinhal
 ATP no, 160
 axônios do, não regeneração dos, 800q
 canais ativados por aminoácidos e, 164
 características especiais em seres humanos,
 205-207, 206

- desenvolvimento do, 192-207
 dimorfismo sexual e, 596-598, 597
 eferências do, 532
 fibras musculares e, 454
 GABA e, 167
 medula espinhal no, 8
 neurotransmissores no, 148, 523
 nociceptores e, 439
 oligodendróglia no, 49
 sinapses elétricas no, 112, 113
 sinapses no, formação de, 801-802, 802
 sinapses químicas do, 115, 115-119, 116
 transmissão sináptica no, 110
 vibração e, 420
- Sistema nervoso periférico (SNP), 8, 184-185
 ATP no, 160
 células de Schwann no, 49-51
 nervos espinhais no, 240
- Sistema nervoso periférico somático, 184-185
- Sistema nervoso visceral (SNV), 185, 244, 244, 522-523, 531-538, 532
 agressão e, 636
 coração e, 454
 divisão entérica do, 535-537, 536
 divisão parassimpática do, 245, 245, 532, 532, 533-534, 534
 ciclo da resposta sexual e, 588
 divisão simpática do, 245, 245, 532, 532, 533-534, 534
 ciclo da resposta sexual e, 588
 emoção e, 619
 hipotálamo e, 198-199
 neurotransmissores e, 537-538
 transtornos da ansiedade e, 756
- Sistema noradrenérgico, 144
- Sistema olfatório, 220, 279q
- Sistema sensorio-motor, 485
- Sistema somatossensorial, 415-451
 dor, 438-448
 tato, 416-437
 temperatura e, 448-450
- Sistema ventricular, 186, 186
 do encéfalo, 204-205, 205t, 207
- Sistema vestibular, 370, 403-411
 labirinto vestibular no, 377, 403-404, 404, 489
 patologia do, 410-411
- Sistema visual, 220, 238. *Ver também* Sistema visual central
 na neurociência de sistemas, 13
 sistema auditivo e, 374
- Sistema visual central, 331-366
 córtex estriado e,
 anatomia do, 341-347
 fisiologia do, 347-356
 fluxo ventral no, 359-362
 lobo parietal e, 358-359
 núcleo geniculado lateral e, 338, 338-341
 percepção visual e, 362-364
 processamento do movimento no, 358-359
 projeção retinofugal, 333-338, 334, 336
- Sistemas de neurotransmissores, 143-177, 144
 convergência de, 176, 176-177
 divergência de, 176, 176-177
- Sistemas modulatórios difusos
 do encéfalo, 523, 538-548, 540q, 544
 fármacos psicoativos e, 546-548, 547
 neurônios serotoninérgicos e, 544
 nutrição e, 540q
 sono e, 666, 667, 672-673
 transtornos afetivos e, 766, 767
- Sistemas peptidérgicos, 145
- Skinner, B. F., 753
- Smith, Phil, 394q
- Smithies, Oliver, 33
- SNARE, 125q, 131q
- SNC. *Ver* Sistema nervoso central (SNC)
- SNP. *Ver* Sistema nervoso periférico (SNP)
- SNV. *Ver* Sistema nervoso visceral (SNV)
- Snyder, Solomon, 151, 152q
- Sobre a origem das espécies* (Darwin), 11
- Sociedade para as neurociências, 4
- Solvente polar, água como, 57-59, 58
- Som, 370-372. *Ver também* Sistema auditivo
 amplificação do, 375-376, 386-388, 388
 codificação temporal para o, 394q
 fala e, 686-687, 687
 frequência do, 371, 371, 391-393
 intensidade do, 371, 371-372, 391-393
 localização do, 394-399
 membrana basilar e, 379, 379-380, 380
- Soma, 26, 26, 29-38
 mitocôndria no, 36-37, 38
 núcleos do, 29-32
 RE liso no, 36
 RE rugoso no, 36, 36
- Somação de PEPs, 133, 134
- Somação espacial, 133
- Somação temporal, 133
- Somatostatina, 121t
- Somatotopia, do córtex cerebral, 431-433, 433, 434
- Somitoss, 193
- Sonambulismo, 661q
- Sonambulismo, 661q
- Sonhos, 14, 664-666
- Sono
 caindo no, 668
 EEG do, 658-673, 662
 fatores promotores para o, 671-672
 formação reticular e, 239
 genética e, 672-673
 mecanismos neurais do, 666-673
 pineal e, 230
 propósito do, 662-664
 ritmo circadiano do, 675
 ritmos do encéfalo e, 658-673, 659t
 sistema modulatório difuso e, 666, 667, 672-673
 sono não REM, 658-659, 659t, 660, 668
 sono REM, 658, 659t
 fisiologia do, 659-660, 660
 funções do, 664-666
 mecanismos do, 670-671, 671
 tálamo e, 668
 TEP do, 670
- Sono, fala durante o, 661q
- Sono, fuso do, 661
 adormecendo e, 668
- Sono com movimentos oculares rápidos (sono REM), 658, 659t
 fisiologia do, 659-660, 660
 funções do, 664-666
 mecanismos do, 670-671, 671
- Sono não REM, 658-659, 659t, 660, 668
- SOR. *Ver* *Starfire Optical Range* (SOR)
- Spalding, Kirsty, 787q
- Sparks, David, 508-509
- Spemann, Hans, 810q
- Spencer, Alden, 871q
- Sperry, Roger, 706, 799
- SRY. *Ver* Região determinante do sexo, no cromossomo Y (SRY)
- Starfire Optical Range* (SOR), 308q
- Stern, Kathleen, 279q
- Subplaca, 788
- Substância, 192t
- Substância branca, 7, 7, 192t, 233, 237
 bulbo e, 202
 do córtex cerebral, 197-198
- Substância cinzenta, 7, 7, 192t, 203, 242, 242, 426
- Substância gelatinosa, 442, 442, 443
 temperatura e, 451
- Substância nigra, 235, 238, 498, 499, 500
 doença de Parkinson e, 235, 543
 dopamina e, 543, 544
- Substância P, 121, 121t
 dor e, 442-443
 hiperplasia e, 439, 440
 na medula espinhal, 443
- Subtálamo, 235, 235, 500
- Subunidades, 62
- Suicídio, depressão e, 20
- Sulco central, 8, 207, 207, 229, 430, 431
- Sulco neural, 192
- Sulcos, 7, 8, 205, 207, 207, 223, 223, 229, 430, 431
- Sulfeto de hidrogênio (H₂S), 162
- Superóxido dismutase, 463q
- Surdez, 402q, 705
- Surdez de condução, 402q
- Surdez nervosa, 402q
- Surpresa, 626, 627
- Susumu Tonegawa, 888, 888q
- SXF. *Ver* X frágil, síndrome do
- T**
- Tabaco, 132
 nicotina no, 149-150
- Tadashi Nakamura, 283, 284q
- Takahashi, Joseph, 679
- Tálamo, 197, 197, 197, 225, 225, 230, 230, 234, 240, 240, 333
 emoção e, 618
 memória e, 845
 mesencéfalo e, 236, 236-237, 237
 modelo de Wernicke-Geschwind e, 703
 NGL e, 341
 receptores somatossensoriais do, 445-446, 446
 ritmos encefálicos e, 665
 sono e, 668
 telencéfalo e, 232, 232-233, 233
- Tamoxifeno, 610
- Tamponamento espacial do potássio, 76, 77
- Tank, David, 212q-213q
- Tarefa de movimentos sacádicos com retardo, 834-835, 835
- Tarefa de resposta com retardo, 831
- Tática, 484, 485, 485t
- Tato, 416-437
 colunas dorsais e, 203, 242, 242, 243, 243, 428
 córtex somatossensorial e, 430-437
 medula espinhal e, 422
 nervo trigêmeo e, 428-430
 núcleos da coluna dorsal e, 240, 240, 428, 431
 pele e, mecanorreceptores da, 417, 417-422, 418, 428
- Tau, 39
 na doença de Alzheimer, 41q

- Taxa de renovação, 640
- TC. *Ver* Tomografia computadorizada (TC)
- TDAH. *Ver* Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
- TEA. *Ver* Transtornos do espectro autista (TEA)
- Técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*), 94, 95q, 132, 132
- Tecto, 199, 200, 225, 225, 238, 238
- Tegmento, 200, 225, 225
sono e, 667
- Telencéfalo, 196-198, 197, 212, 234, 234, 235, 235, 527
tálamo e, 232, 232-233, 233
- Telencéfalo basal, 197
- Temperatura, 448-450
regulação da, 575-576
- Tempo de reação, 727-728, 728
- Temporal superior medial (MST), 358-359
- Teofilina, 671
- Teoria BCM da plasticidade sináptica, 880, 880q-881q
- Teoria celular, 12
- Teoria do mapa cognitivo, 852
- Teoria do portão para a dor, 446, 447
- Teorias básicas da emoção, 626, 627
- Teorias dimensionais da emoção, 627-628, 628
- Teorias psicológicas construcionistas da emoção, 628
- TEP. *Ver* Tomografia por emissão de pósitrons (TEP)
- TEPT. *Ver* Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT)
- Terapia de reposição com estrogênios, 610
- Terceiro ventrículo, 196, 205t, 227, 227, 232, 232, 234, 234, 236
- Terminais de Ruffini, 417, 417, 418
- Terminal axonal, 41-42, 42, 43
- Terminal axonal pós-sináptico, 43
polirribossomos e, 46, 46
- Terminal axonal pré-sináptico, 42, 43
- Término, sequência de, 31
- Término, sequência de, 31
- Termorreceptores, 449-450, 450
- Ter-Pogossian, M. M., 190q
- Terroros noturnos, 661q
- Terroros noturnos, 661q
- Teste de Wisconsin de ordenação de cartas, 831-832, 832
- Testosterona, 584-585, 635
- Tétano, 875
- Tétrade, de canais de cálcio, 465, 465
- Tetra-hidrocanabinol (THC), 161q, 563q
- Tetrâmeros, receptores de glutamato como, 164
- Tetrodotoxina (TTX), 96-97, 97, 806
escalonamento sináptico e, 891
NSQ e, 679, 680
- Teyler, Timothy, 118q
- TH. *Ver* Tirosina hidroxilase (TH)
- THC. *Ver* Tetra-hidrocanabinol (THC)
- Timbre, 372, 394q
- Tímpano. *Ver* Membrana timpânica
- Tinido, 387q, 402q
- Tirosina, 540q
catecolaminas a partir da, 157, 57
- Tirosina hidroxilase (TH), 157
- TMC. *Ver* Proteína transmembrana, semelhante a (TMC)
- TOC. *Ver* Obsessivo-compulsivo, transtorno (TOC)
- Tomografia computadorizada (TC), 188
- Tomografia por emissão de pósitrons (TEP), 565, 190, 190q, 191, 494
MEG e, 650
para a atenção, 730-731, 731
para a atividade no estado de repouso, 720-721
para a emoção inconsciente, 619
para a linguagem, 713-717, 716
para a memória de trabalho, 832-833
para a memória espacial, 849
para a neurofisiologia comportamental, 495q
para a vigília, 670
para as emoções, 626
para o reconhecimento de faces, 360q
para o sono, 670
- Tononi, Giulio, 673, 744q
- Tonotopia, 380, 391-392
- Toran-Allerand, Dominique, 608
- Toxinas. *Ver também* Venenos
canal de sódio e, 96-97, 97
sinapse e, 43
- Tracos vestibulospinais, 243, 243, 408, 408-409, 489
- Tracto, 192t
- Tracto bulbo-reticulospinal, 243, 490, 491
- Tracto corticospinal, 202, 239, 243, 486, 487
- Tracto espinotalâmico, 243, 243, 444
- Tracto piramidal, 486
- Tracto pontino reticulospinal, 490, 490-491
- Tracto rubrospinal, 243, 486, 487
- Tracto tectospinal, 489-490
- Tracto vocal, 687
- Tractos espinhais descendentes, 485-491, 486, 491
- Tradução, RNAm e, 32
- Tráfego na membrana, 125q
- Transcrição, 29-31, 31
- Transcrição gênica, 29-31, 31
- Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), 557-558
- Transdução
da dor, 438-441
da gustação, 271-274, 272, 273, 274
de células ciliadas, 382-386
do odor, 280-282, 281
do sabor amargo, 273, 274
do sabor azedo, 272, 272-273
do sabor doce, 273-274, 274
do sabor salgado, 271-272, 272
do umami, 274, 274
fototransdução, 312-319
- Transducina, 313, 315, 315
- Transgenes, 33
- Transmissão sináptica, 43, 109-141
com canais ativados por neurotransmissores, 174-175
de sinapses químicas, 119-132
dendritos e, 46
inibição de, 136-138
LTD e, 881
modulação da, 138-140
- Transportador de membrana neuronal, 154q
- Transportadores, 122
de acetilcolina, 154
de neurotransmissores, 155
- Transporte anterógrado, 44
- Transporte axonal rápido, 43-44
- Transporte axoplasmático, 43-44
- Transporte axoplasmático lento, 43
- Transporte retrógrado, 44, 45q
- Transtorno bipolar, 764
- Transtorno comportamental e sono REM, 671
- Transtorno da ansiedade generalizada, 756t
- Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), 724q
- Transtorno do espectro autista (TEA), 803q
- Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), 757, 859q
- Transtorno maniaco-depressivo, 764
- Transtornos afetivos, 763-771. *Ver também* Depressão
hipótese monoaminérgica dos transtornos do humor, 764-766
MAO e, 764-766
sistema modulatório difuso e, 766, 767
tratamento, 767-771
- Transtornos da ansiedade, 756-763, 756t
benzodiazepínicos para, 761, 761-762
tratamento para, 761-763
- Transtornos do comportamento alimentar, 571
- Transtornos mentais, 751-780. *Ver também* transtornos específicos
abordagens biológicas aos, 753-756
abordagens psicossociais aos, 753
encéfalo e, 752-756
sinapse e, 43
- Trepanação, 4-5, 5
- Treponema pallidum*, 754
- 3D, percepção visual e, 364, 364q-365q, 365
- Tridimensional, microscopia eletrônica (3DEM), 118q
- Trigêmeo, via da dor do, 445
- Triptofano, 158, 159, 540q
- Triptofano hidroxilase, 158
- Tristeza, 626, 627, 628
- Trk, receptores, 804
- Tronco encefálico, 8, 183
ACh e, 545, 545-546
medial, referência anatômica para o, 225, 225
NGL e, 341
reflexo pupilar à luz direta e, 303
síndrome de Korsakoff e, 845q
sistema auditivo e, 389
sono e, 666, 667
visão em secção transversal do, 231, 231
- Tropomiosina, 467
- Troponina, 467
- TRP. *Ver* Potencial transitório de receptor (TRP)
- TRPV1, 440q
prurido e, 442
termoceptores e, 449, 450
- TSH. *Ver* Hormônio estimulador da tireoide (TSH)
- TTX. *Ver* Tetrodotoxina (TTX)
- Tuba de Eustáquio, 374, 375
- Tubo neural, 193, 193-195, 194q, 195, 231
- Tubulina, 38
- Túbulos T, 465, 465
despolarização de, acoplamento
excitação-contração e, 467
- Tumores, do encéfalo, amnésia causada por, 829
- Túnel, visão em, 300q, 337q
- Turrigiano, Gina, 891
- Tyler, Christopher, 265q

U

Ultrapassagem, pico de, do potencial de ação, 82, 98
 Ultrassom, 372q
 Umami, 267
 ATP e, 270
 transdução do, 274, 274
 Ungerleider, Leslie, 360q
 Unidades motoras, 458, 460
 medula espinhal e, 469-481
 tipos de, 461-463, 462
 Unidades motoras lentas, 461
 Unidades motoras rápidas, 461
 Uretra, 588
 Utrículo, 403, 403, 406

V

Vago, nervo, 245, 245, 246, 247, 428
 apetite e, 564
 gustação e, 274
 Valência, 627
 Valina, 540q
 Valium. *Ver* Diazepam
 Vallbo, Åke, 417-418
 Van der Loos, H., 434q
 Varicela-zóster, 426q
 Vaso deferente, 588
 Vasopressina, 526-527, 527
 sede volumétrica e, 573
 sexo e, 591-594, 592q, 593
 VCR. *Ver* Controle vocal, regiões de (VCR)
 Venenos, 137q, 267
 glutamato como, 167q
 Ventral, referencial anatômico, 180, 228, 228
 Ventral lateral, referencial anatômico, para a medula espinhal, 242, 242
 Ventrículos, 6, 6
 laterais, 196, 205t, 227, 227, 232, 232, 234, 236, 236
 esquizofrenia e, 775, 775
 quarto, 200, 205, 205t, 227, 227, 230, 230, 239, 239
 terceiro, 196, 205t, 227, 227, 232, 232, 234, 234, 236
 Ventrículos laterais, 196, 205t, 227, 227, 232, 232, 234, 236, 236
 esquizofrenia e, 775, 775
 Verificação, no processo científico, 16
 Vermis, 230, 513
 Vértebras, 240, 241
 Vértebras lombares, 240, 241, 423-426, 424
 Vértebras sacrais, 423-426, 424
 Vértebras torácicas, 240, 241, 423-426, 424
 Vesalius, Andreas, 6, 6
 Vesículas, do encéfalo, 195, 195-196
 Vesículas eletrodensas, de sinapses químicas, 114
 Vesículas sinápticas, 42, 42
 ATP nas, 160
 de sinapses químicas, 114
 PEPS e, 132-133
 SNARE e, 125q

Vestibular, labirinto. *Ver* Labirinto vestibular
 Vetor de população, 508, 508, 509
 Via (canal) magnocelular (canal M), 354-355, 355
 Via amigdalofugal ventral, 632
 Via dissinápica, 533
 Via espinotalâmica da dor, 444, 444-445
 Via lateral, 243, 243, 486-488, 487, 499
 Via lemniscal medial, 426, 427
 Via monossináptica, 533
 Via retinogeniculocortical, 784, 809, 813
 Via ventromedial, 243, 243, 488-491, 489, 499
 Viagra. *Ver* Sildenafil (Viagra)
 Vias, formação de, no encéfalo, 795-802, 796
 Vias, seleção de, 796
 Vias ascendentes da dor, 443-446, 445
 Vias centrais
 gustatória, 274-276
 olfatória, 284-287, 287
 Vias diretas, através dos núcleos da base, 498-500, 501
 Vias motoras descendentes, 243, 243
 Vias sensoriais ascendentes, 243, 243
 Vibração
 corpúsculo de Pacini e, 419, 419-420
 SNC e, 420
 Vibrissas, 418, 433, 433
 Vigília
 consciência e, 742
 formação reticular e, 239
 genética e, 672-673
 ritmo circadiano, 675
 sistema ativador reticular ascendente e, 667-668
 TEP da, 670
 Vilain, Eric, 605
 VIP. *Ver* Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)
 Visão, 294
 consciência e, 746-747, 748
 correção da, 302, 302q
 memória e, área IT e, 868, 868-869
 Visão binocular, 809
 Visão monocromática, 316q
 Visão tricromática, 316q
 Visceral, SNP, 185
 Visceromotora, resposta, 553, 558
 Visual, destaque, atenção exógena e, 725, 725
 Visual, sensibilidade, atenção e, 725-727, 726, 727
 VL. *Ver* Núcleo ventral lateral (VL)
 Volta, Alessandro, 382q
 Voltagem, 64
 de sinapses, EEG e, 647
 NMDA e, 167
 Voltímetro, 66, 66
 Volume, do som. *Ver* Intensidade da onda sonora
 Von Békésy, Georg, 379
 VP. *Ver* Núcleo ventral posterior (VP)
 VPM. *Ver* Núcleo ventral posteromedial (VPM)

W

Wada, Juhn, 696q
 Wada, procedimento de, 695, 696q, 709
 Wall, Patrick, 446, 447
 Waller, Augustus, 43
 Watanabe, Akira, 110
 Weinrich, Michael, 494
 Weiss, Paul, 43
 Werblin, Frank, 320
 Wernicke, Karl, 695
 Wernicke-Geschwind, modelo de, para a afasia, 701-704, 702, 703, 704
 Whorf, Benjamin Lee, 688q
 Wiesel, Torsten, 345, 349, 356, 431, 806, 809
 Williams, David, 308q-309q, 309
 Wiltshire, Stephen, 826q
 Wise, Steven, 494
 Wolf, Marina, 572q
 Wolff, ducto de, 583-584
 Wooley, Catherine, 608, 609
 Woolf, Virginia, 765q
 Woolsey, Thomas, 434q
 Wurtman, Judith, 540q
 Wurtman, Richard, 540q

X

X, ligada ao, doença, 581
 X frágil, síndrome do, 32, 803q
 XO, genótipo, 582

Y

Yakovlev, Paul, 792q
 Yoichi Sugita, 361q
 Young, J. Z., 101
 Young, Larry, 592q
 Young, Thomas, 308q, 316
 Young-Helmholtz, teoria tricromática de, 316

Z

Z, linhas, 466
 Zeitgeber, 675-676
 Zeki, Semir, 594
 Zihl, Josef, 359
 ZM. *Ver* Zona marginal (ZM)
 Zona de disparo, 105, 105, 133
 Zona de Lissauer, 442, 442, 443
 Zona intermediária, 203, 426
 Zona marginal (ZM), 785, 793
 Zona medial, do hipotálamo, 524, 525
 Zona subventricular (ZSV), 788, 792q, 793
 Zona ventricular (ZV), 785, 786, 791, 792q, 793
 Zonas ativas, 115
 Zonulares, fibras, 299
 ZSV. *Ver* Zona subventricular (ZSV)
 Zumbi, sistemas, 744q
 Zuoxin Wang, 592q
 ZV. *Ver* Zona ventricular (ZV)